

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

POUR LE

N° 54

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, François DELALANDE

Né le 11 décembre 1897 à St-Just-en-Chaussée (Oise)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

L'ALLERGIE TYPHIQUE

Travail de la Clinique des maladies infectieuses à l'Hôpital Claude BERNARD

(Service du Professeur TEISSIER)

Président : M. TEISSIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

18

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, François DELALANDE

Né le 11 décembre 1897 à St-Just-en-Chaussée (Oise)
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

L'ALLERGIE TYPHIQUE

Travail de la Clinique des maladies infectieuses à l'Hôpital Claude BERNARD
(Service du Professeur TEISSIER)

Président : M. TEISSIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médecine-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique généra les	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine-légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TIESSIER.
	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
	OMBREDANNE.
	VAQUEZ.
	SEBILEAU.
	DUVAL.
	SERGENT.
	BRANCA.
	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Professeur sans chaire	
Clinique de la tuberculose	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychia-	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
	trie.	LEMAITRE. . .	Oto-rhino-laryngologie.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.	LEROUX	Anatomie pathologique
BASSET ' . . .	Pathologie chirurgicale.	LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
BAUDOUIN. . .	Pathologie médicale.	LHERMITTE . .	Pathologie mentale.
BINET	Physiologie.	LIAN.	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.	MATHIEU . . .	Pathologie chirurgicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	MERCIER (Fer-	
BRULÉ	Pathologie médicale.	nand)	Pharmacologie.
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale.	METZGER. . . .	Obstétrique.
CHABROL . . .	Pathologie médicale.	MONDOR . . .	Pathologie chirurgicale
CHIRAY . . . }	Pathologie médicale.	MOURE	Pathologie chirurgicale
CLERC . . . }		MULON	Histologie.
DEBRÉ	Hygiène.	OBERLING . . .	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.	OLIVIER	Anatomie.
DONZELOT. . .	Pathologie médicale.	PHILIBERT. . .	Bactériologie
DUVOIR	Médecine légale.	QUENU.	Pathologie chirurgicale.
ECALLE	Obstétrique.	RICHET Fils . .	Physiologie.
FIESSINGER . .	Pathologie médicale.	SÉZARY.	Dermatologie et syphi-
GARNIER	Pathologie expérimentale.		ligraphie.
GATELLIER . .	Pathologie chirurgicale.	VALLERY-RA-	
HARVIER. . . .	Pathologie médicale.	DOT (Pasteur).	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.	VAUDESCAL . .	Obstétrique.
HOVELACQUE	Anatomie.	VELTER	Ophthalmologie.
HUTINEL. . . .	Pathologie médicale	VERNE	Histologie.
JOYEUX	Parasitologie.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	REFTERER. . .	Histologie.
LEQUEUX	Obstétrique	ZIMMERN. . . .	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	} Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . .		MOCQUOT . .	} Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .		PROUST . .	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ	
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Le Docteur PIERRE DELALANDE

Tué par un obus allemand le 29 mai 1918

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PIERRE TEISSIER

Professeur de Clinique des maladies infectieuses

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Témoignage de respectueux attachement
et de profonde reconnaissance.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur agrégé ANDRÉ JOUSSET

Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Témoignage de respectueuse et pro-
fonde affection.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1920. — M. le Docteur HAUTEFEUILLE (Hôtel-Dieu d'Amiens).

Externat

1921-1922. — M. le Professeur agrégé MAUCLAIRE (Pitié).

1922-1923. — M. le Professeur agrégé HARVIER (Bicêtre).

1923-1924. — M. le Docteur PAGNIEZ (St-Antoine).

Internat provisoire

1924. — M. le Docteur TIXIER (Ivry).

1924-1925. — M. le Professeur agrégé PASTEUR VALLE-
RY-RADOT (Pitié).

Internat

1925-1926. — M. le Professeur agrégé JOUSSET
(Laënnec).

1926. — M. le Professeur agrégé MACAIGNE (Lariboisière).

— M. le Docteur MILIAN (St-Louis).

1927. — M. le Docteur GRENET (Bretonneau).

1928. — M. le Professeur P. TEISSIER (Claude-Bernard).

— M. le Docteur F. RAMOND (St-Antoine).

1929. — M. le Docteur BENSAUDE (St-Antoine).

A Monsieur le Professeur agrégé LHERMITTE

A MM. les Docteurs CROUZON, TROISIER, MARQUÉZY,
J. HUTINEL, NICAUD, MOUQUIN, Médecins des Hô-
pitaux.

Au Docteur REILLY

Chef de Laboratoire de l'Hôpital Claude Bernard

*Témoignage de ma reconnaissance et
de mon amitié.*

AVANT-PROPOS

La notion d'allergie découle, on le sait, des observations de Von Pirquet sur la vaccine, condensées dans une remarquable monographie parue en 1903. Après en avoir élargi la compréhension et l'avoir appliquée à la maladie du sérum et à la tuberculose, le savant viennois définit l'allergie comme étant l'état particulier de l'organisme soumis une première fois à l'action d'un antigène, et qui réagit différemment lors d'une nouvelle atteinte.

Le terme, créé par Von Pirquet, devait être aussitôt adopté par Doerr, qui rapporta également le déterminisme de l'état allergique au jeu d'une interaction antigène-anticorps. Il fut ensuite repris par Coca, qui en étendit d'ailleurs abusivement le sens et fit rentrer sous ce vocable l'action de substances dépourvues de tout effet antigénique.

Les innombrables travaux, qui ont été depuis consacrés à la question, se sont surtout attachés à préciser le mécanisme des faits observés par Von Pirquet.

A ne retenir ici que les manifestations allergiques au cours des maladies infectieuses, l'opinion générale tend à les considérer actuellement comme l'expression d'une

intolérance protéinique vis-à-vis de l'antigène homologue. Nous n'en voulons pour preuve que les conclusions exprimées par Boquet et Nègre [1] à propos d'une des manifestations les plus typiques observées au cours de la tuberculose, le phénomène de Koch :

« De même que le phénomène d'Arthus traduit la « sensibilité locale du lapin aux protéines sériques, le « phénomène de Koch exprime donc la sensibilité des « téguments aux protéines bacillaires et non l'effet né- « crosant de la tuberculose ou de toute autre substance « toxique qui serait libérée au cours de la réaction ».

C'est prise dans le sens habituel que nous avons repris la question de l'allergie typhique. À vrai dire, elle a déjà fait l'objet de nombreux travaux à l'étranger. Son étude a été renouvelée en France surtout par V. de Lavergne, et sa compréhension étendue au point que, dans ses publications personnelles et dans son récent article du *Traité de Médecine* fait en collaboration avec le regretté P. Ribierre, cet auteur ne craint pas de rapporter à l'allergie les manifestations intestinales de la fièvre typhoïde et d'interpréter par cette notion toute la physio-pathologie de la maladie.

Avant d'envisager une telle interprétation et de montrer les critiques qu'elle suggère, nous exposerons le plan général qui a présidé au présent mémoire.

1^o Nous rappellerons, dans un premier chapitre, les travaux antérieurement parus sur la question des réactions cutanées pratiquées chez les typhiques ou les convalescents, à l'aide d'antigènes divers. Les nombreux

auteurs qui ont employé cette méthode, dans un but diagnostique pour la plupart, ont apporté, on le verra, des conclusions assez différentes dont nous tenterons d'expliquer les divergences.

2° Un second chapitre sera consacré à l'exposé de nos recherches personnelles sur la mise en évidence, chez les typhiques et les convalescents, de l'état allergique, par le procédé des injections intra-dermiques d'antigène. Nous montrerons de plus, comme l'avaient déjà indiqué quelques auteurs, qu'il est possible, grâce à cette épreuve, de déceler chez certains sujets indemnes de tout antécédent connu de typhoïde, une *hypersensibilité en apparence spontanée* ; on conçoit donc qu'il y ait certaines réserves à faire sur la valeur pratique de la méthode.

L'existence d'un état de sensibilisation chez les typhiques amenait naturellement à rechercher s'il était possible de vaincre cette susceptibilité dont ils font preuve vis-à-vis de l'antigène homologue, en un mot d'opérer leur désensibilisation. Les résultats obtenus feront l'objet d'un court exposé.

3° L'étude de l'allergie chez les typhiques ou convalescents devait être complétée par celle de l'allergie expérimentale. On verra dans quelles conditions et par quelles méthodes il est possible de la mettre en évidence chez les espèces animales couramment usitées dans les laboratoires.

4° Un chapitre spécial est réservé ensuite aux manifestations cliniques de l'état d'allergie. Parmi les symptômes si nombreux de l'infection éberthienne, nous nous sommes efforcé de mettre en évidence le petit nombre d'entre eux qui relèvent de l'état de sensibilisation acquise par le malade, et qui jusqu'ici avaient reçu une interprétation, à notre sens, discutable.

5° Cette étude conduit tout naturellement à envisager le rôle de l'allergie dans la détermination des lésions intestinales de la typhoïde, et à discuter la thèse ingénieuse, si brillamment soutenue par V. de Lavergne.

6° A la lumière des faits précédents, la question de la vaccinothérapie nous a paru devoir être reprise. Délaisant les résultats pratiques de cette méthode, nous n'avons abordé que son mode d'action. S'il est vrai que les typhiques sont, au cours de leur maladie, sensibilisés vis-à-vis de l'antigène homologue, l'injection de vaccin déterminera nécessairement chez eux des phénomènes réactionnels autrement plus intenses que chez les sujets sains, et l'on ne saurait *a priori* négliger l'importance de ce conflit, de nature spécifique, comme facteur de guérison. On s'étonne de voir que les auteurs, qui ont le mieux étudié la vaccinothérapie au cours de la typhoïde, ne retiennent que l'effet dit immunisant du vaccin : en laissant systématiquement dans l'ombre l'état d'intolérance que présente les malades, ils omettent le rôle pourtant capital dévolu aux brusques perturbations humorales qui suivent l'injection d'antigène microbien.

7° Dans le même ordre d'idées, nous avons consacré quelques pages à l'étude des accidents observés au cours de la vaccination préventive et recherché si certains d'entre eux n'étaient pas imputables, bien moins à une action banale de choc qu'à une action de *nature spécifique* due à la susceptibilité, en apparence spontanée, de certains sujets vis-à-vis des antigènes du groupe typho-paratyphique.

8° Nous rechercherons enfin dans quelle mesure l'intervention des phénomènes allergiques est susceptible d'expliquer la protection conférée par les injections de vaccin.

CHAPITRE I

LES RÉACTIONS ALLERGIQUES AU COURS DE LA DOTHÉNENTÉRIE

Exposé des travaux antérieurement parus

L'histoire des réactions allergiques au cours de la fièvre typhoïde s'ouvre avec les travaux de Chantemesse [2] qui le premier, en 1907, eut l'idée d'appliquer au diagnostic de la dothiéntérie un procédé d'ophtalmo-réaction analogue à celui que Wolff-Eisner et A. Calmette venaient de préconiser vis-à-vis de l'infection tuberculeuse.

Un an plus tard, et devant l'inconstance des réponses obtenues, Link [3] substituait à cette méthode celle des cuti-réactions, que devait d'ailleurs remplacer ultérieurement le procédé des intradermo-réactions.

Nous allons envisager séparément les résultats obtenus jusqu'ici par l'emploi de ces trois techniques et qui toutes n'ont été employées que dans un but pratique. C'est en effet uniquement pour apporter un nouvel élé-

ment de diagnostic, capable de suppléer l'épreuve de Widal, que les différentes méthodes d'ophtalmo, de cuti, ou d'intradermo-réaction ont été mises en œuvre.

Quant à l'interprétation des résultats obtenus, elle a considérablement varié suivant les auteurs, et bon nombre d'entre eux pourraient s'étonner de voir mentionner leurs propres travaux dans un chapitre consacré à l'étude des phénomènes allergiques au cours de la dothiéntérie. Ces réactions, que l'inoculation d'antigène sur la conjonctive ou dans la peau provoque chez les typhiques, ils les ont fréquemment considérées comme des réactions d'immunité. À vrai dire, une telle opinion émise dans les premiers mémoires consacrés à la question, et alors que la notion d'allergie était peu connue, ne saurait être retenue aujourd'hui et les travaux récents, et les mieux étudiés, ont bien précisé la nature des phénomènes observés. Aussi nous sommes-nous cru autorisé à grouper dans ce chapitre tous les résultats rapportés jusqu'à ce jour, en signalant simplement l'interprétation personnelle donnée par chaque auteur.

A. — L'ophtalmo-réaction

On se rappelle que le procédé utilisé par Chantemesse consistait en l'instillation conjonctivale d'une « toxine typhique » obtenue par centrifugation d'une culture virulente de bacilles d'Eberth âgée de huit jours. Après précipitation à l'aide de l'alcool absolu et dessiccation, il restait une « poudre sèche, pondérable, et active sous une fraction de mmgr. ». Au moment de l'emploi,

cette poudre était diluée à raison de 1/50^e de mmgr. pour une goutte d'eau et introduite dans le cul-de-sac conjonctival. Les résultats rapportés par Chantemesse ont été les suivants :

Chez les sujets sains, deux ou trois heures après l'insillation, on constate une rougeur légère de la conjonctive accompagnée de larmoiement ; le tout disparaît au bout de quatre ou cinq heures.

Chez les typhiques ou convalescents, la réaction est bien plus intense et présente son maximum entre la sixième et la douzième heure ; elle se prolonge vingt-quatre heures et dure parfois même plusieurs jours.

Il n'est pas douteux que ces travaux de Chantemesse aient édifié la notion d'une allergie typhique. Si le terme d'allergie ne figure pas dans sa communication, c'est sans doute parce que cet auteur employait une « toxine typhique » qui masquait un peu l'interprétation du phénomène. Le produit employé possédait en effet un certain degré de nocivité, puisque chez les sujets sains, il était capable d'engendrer une légère irritation locale. Toutefois, c'est en raison, non pas de sa toxicité propre, mais de sa valeur antigénique, qu'il déterminait au cours de la dothiéntérie une violente réaction conjonctivale. Autrement dit, cette épreuve mettait en évidence un état d'intolérance spéciale, apparu chez les typhiques vis-à-vis des albumines constitutives du bacille d'Eberth, et caractérisé par des réactions inflammatoires hors de proportion

avec celles que la toxicité propre du produit engendrait chez les sujets sains.

Il n'en reste pas moins que la méthode si ingénieuse de Chantemesse, employée au moment où l'on ne connaissait pas encore la possibilité de respecter les antigènes microbiens en détruisant leurs propriétés toxiques, a été l'origine d'une certaine confusion. Persuadés qu'elle devait sa spécificité à l'élément toxique du produit employé, un certain nombre d'auteurs ont conclu que l'ophtalmo-réaction, comme la cuti ou l'intradermo-réaction, indiquait un état d'immunité acquise par l'organisme. C'est là une interprétation qui ne saurait se justifier, étant donné que les réactions observées chez les dothiéntériques s'avèrent positives dès les premiers jours de l'infection et gardent toujours le même caractère à la convalescence.

La même année, Kraus, Lusenbergl et Russ [4] reprennent les recherches de Chantemesse. Ils utilisent des extraits d'échantillons typhiques toxigènes (croyant encore par conséquent que c'est l'élément toxique qui intervient), et observent chez les typhiques et chez des sujets atteints d'infections diverses une inflammation nette de la conjonctive, absente chez les témoins. En raison du manque de spécificité de la réaction, les auteurs concluent qu'elle offre un intérêt pratique très inférieur à celui du séro-diagnostic.

Au cours des deux années suivantes, l'ophtalmo-réaction a fait l'objet de nombreuses publications, surtout à l'étranger, et la plupart des chercheurs apportent

des conclusions qui se rapprochent beaucoup de celles de Chantemesse.

En 1908-1909, Orszag [3], Hamburger [6], Meroni [7], Malisch [8], Zupnik [9], Beckers [10], pratiquent l'ophtalmo-réaction chez leurs malades, avec une « toxine typhique » semblable à celle de Chantemesse, et les résultats obtenus par eux sont très concordants. La réaction se montre positive chez les typhiques dans la totalité des cas envisagés. Cependant Orszag insiste sur le fait que la réaction, toujours positive pendant l'évolution de la maladie, se montre négative dans 50 % des cas pendant la convalescence. Chez les sujets sains par contre, l'ophtalmo-réaction est toujours négative, si l'on ne tient pas compte d'une petite inflammation conjonctivale éphémère qui apparaît aussitôt après l'instillation de toxine dans le cul-de-sac. Meroni fait une réserve sur la spécificité de la méthode : certains sujets, dit-il, réagissent positivement, en l'absence de tout antécédent de dothiéntérie. D'après l'auteur, ils présenteraient une sensibilité particulière de leur cornée, qui réagirait avec une égale intensité à l'instillation d'autres substances non toxiques.

La difficulté de se procurer un produit stable pour les instillations oculaires n'avait pas échappé à Orszag. Aussi deux auteurs américains, Floyd et Barker [11] furent-ils amenés à modifier la technique de Chantemesse qui ne leur avait donné que des mécomptes. Au lieu de « toxine », ils emploient un autolysat de bacilles typhiques. Entre leurs mains l'ophtalmo-réaction se montre positive dans 94 % des cas de typhoïde, et

souvent plus précocement que l'hémoculture et la recherche de l'agglutination, d'où sa valeur diagnostique considérable. Mais elle devient négative au cours de la convalescence.

Trois ans plus tard, Austrian [12] publiait à son tour les résultats de son expérience personnelle portant sur un grand nombre de cas. Il se sert d'une poudre obtenue par centrifugation et dessiccation d'un bouillon de culture de bacilles typhiques. Cette poudre est diluée à raison de 0,010 mmgr. pour 1 cc. d'eau. L'ophtalmo-réaction, pratiquée systématiquement chez 75 typhiques, s'est montrée positive dans 90 % des cas, alors que chez 190 sujets indemnes de toute infection ébérthienne, elle fut constamment négative. Aussi l'auteur lui attribue-t-il une grande valeur.

Dans l'ensemble, on le voit, les conclusions de Chantemesse ont été confirmées par de nombreux auteurs. Cependant à la même époque, l'opinion opposée eut quelques adeptes. En particulier, Spät (1908) [13] dénie à l'ophtalmo-réaction toute valeur pratique et lui préfère le séro-diagnostic. Goodall [14], l'année suivante apporte des résultats peu concluants, portant il est vrai sur un nombre minime de cas (10), et qui font dire à l'auteur que l'ophtalmo-réaction ne peut constituer en aucun cas un moyen de diagnostic.

Comment expliquer ces quelques divergences d'opinion ? Il semble, comme nous l'avons indiqué plus haut, qu'il faille invoquer la diversité des produits instillés dans la conjonctive. Notre expérience personnelle nous a montré que des échantillons de bacilles

typhiques isolés par hémoculture se montraient doués d'un pouvoir endotoxique très différent, sans qu'on puisse d'ailleurs établir une relation entre l'intensité de ce pouvoir et la gravité de l'infection. Il est donc possible que certaines souches, qui servirent à préparer soit des autolysats, soit des filtrats, étaient douées de propriétés toxiques assez élevées qui suffisaient, déjà chez les sujets normaux, à déterminer une réaction appréciable. L'effet antigénique, qui n'eût dû survenir que chez des sujets atteints de dothiéntérie, était masqué par l'effet toxique qui se faisait sentir chez des sujets sains ; d'où l'impossibilité d'utiliser des produits ainsi préparés comme moyen de diagnostic, et d'où le discrédit jeté injustement sur la méthode.

Peut-être aurait-elle intérêt à être reprise aujourd'hui à l'aide de filtrats de cultures formolées maintenues à l'étuve, le formol, comme chacun le sait depuis les belles découvertes de Ramon, étant capable de faire disparaître la toxicité d'une toxine sans en altérer le pouvoir antigène (fait qui se vérifie une fois de plus pour la toxine et l'endotoxine typhiques).

B. — La cuti-réaction

Par analogie avec les cuti-réactions employées à l'aide de tuberculine, certains auteurs ont eu l'idée d'insérer dans la peau des cultures ou des extraits de cultures de bacilles typho-paratyphiques et de rechercher si une telle épreuve ne déterminerait pas une petite réaction inflammatoire locale.

Link [3], le premier en 1908, inocule sur la peau, après scarification, un mélange de bacilles typhiques, paratyphiques B. et colibacilles (?). Il constate, chez des sujets ayant eu la typhoïde depuis plusieurs mois, la survenue dans les heures qui suivent l'inoculation, d'une papule rouge le long de l'incision épidermique. L'intensité de la réaction est souvent, mais non toujours, en rapport avec le taux de l'agglutination pour le microbe homologue.

Cette opinion est confirmée par les expériences de Dechan (12 cas) [13], Floyd et Barker [16], Goodman et Sutter (7 cas) [17], qui notent la même constance du procédé et estiment qu'il mesure le degré d'immunité acquise par les typhiques. Plus tard Gay et Force [18-19] obtiennent des réactions positives dans 95 % de cas de typhoïde en évolution (21 cas). En 1921, Thompson [20] employant un filtrat de culture de bacilles T. A. B. dans 48 cas, exprime une opinion concordante. Il admet que la cuti-réaction constitue un moyen rapide pour le diagnostic de la typhoïde et ajoute qu'elle servirait en outre au dépistage des porteurs de germes.

A l'encontre de ces résultats favorables, Spät [13] conclut que la méthode est infidèle et que sa valeur est très inférieure à celle de la réaction de déviation du complément. Une opinion similaire est formulée par Beckers [10] qui, à l'aide de la « toxine » de Chantemesse, n'obtient au cours de la dothiéntérie que des réponses négatives.

Il semble que l'emploi des cuti-réactions ait entraîné

des résultats beaucoup moins satisfaisants que celui de l'ophtalmo-réaction.

Disons dès maintenant que notre expérience personnelle tend entièrement à la rejeter. En utilisant des extraits de bacilles d'Eberth d'une haute valeur antigénique, nous avons pu nous rendre compte que, chez un même malade, la technique des injections intradermiques est infiniment plus sensible que celle des cuti-réactions et que cette dernière méthode est infidèle.

C. — L'intradermo-réaction

C'est pour tenter de reproduire les taches rosées lenticulaires que Chauffard et Troisier [21] eurent l'idée d'introduire dans le derme des typhiques une « toxine » extraite du bacille d'Eberth.

Ils obtinrent ainsi une lésion érythémateuse et notèrent certaines variations suivant les sujets. L'étude en fut reprise par Cheurlot [22] dans sa thèse : à l'aide de bacilles typhiques tués, d'une exotoxine et d'une endotoxine (ces trois produits ayant donné des réponses semblables), il constata que la réaction inflammatoire provoquée est bien plus marquée chez les typhiques que chez les sujets atteints d'autres maladies : il estime de plus que son intensité varie en proportion directe avec la fièvre.

Il faut en venir aux travaux de Gay et de ses collaborateurs pour trouver une étude systématique de la question. La technique qu'ils préconisent est la suivante : le produit dénommé « typhoïdine » est obtenu

par un procédé analogue à celui qui sert à préparer la tuberculine ancienne de Koch. La solution est précipitée par l'alcool, puis lavée à l'alcool-éther et séchée dans le vide. La poudre ainsi obtenue est émulsionnée dans une solution d'eau physiologique additionnée de phénol. Dans différents mémoires, Gay en collaboration avec Force [19], puis avec Claypole [23] annonce des résultats positifs dans 95 % des cas de typhoïde, et conclut que la méthode peut servir à mesurer le degré d'immunité acquise par les malades.

Un peu plus tard, Pulay [24], de Vienne, à l'aide d'une technique analogue, constate que la réaction est franchement positive et durable chez les typhiques et convalescents, alors que chez les sujets témoins, il n'observe que des lésions inflammatoires légères et fugaces.

Même opinion favorable de la part de Kilgore [25] qui conseille de pratiquer comparativement une injection de typhoïdine et une injection de bouillon simple ayant subi les mêmes manipulations. La différence entre les deux réactions donnerait la mesure de l'immunité.

Dans un travail ultérieur, Gay et Lamb [26] apportent de nouvelles statistiques, d'où il ressort que le pourcentage des résultats positifs au cours de la diéthérentérie atteindrait les $\frac{3}{4}$ des cas. Mais dès maintenant, les auteurs insistent sur la possibilité de réponses également positives (14 % sur 21 cas) chez des sujets normaux en apparence, et tentent d'expliquer le fait, soit par l'existence antérieure d'une typhoïde méconnue soit par une infection latente (porteurs de germes sains).

La même conclusion d'ensemble se dégage du travail de Force et Stevens [27] qui notent à la convalescence de la dothiéntérie, 80 % de réactions positives à la « typhoïdine », alors que des individus normaux n'accusent de sensibilité à l'antigène que dans 7 % des cas.

On vient de voir que, pour Gay et ses collaborateurs, le caractère positif des réactions dermiques à la « typhoïdine » serait l'indice d'une immunité acquise. Tel n'est pas l'avis de Nichols [28] qui, tout en admettant la valeur de la méthode, pense qu'il s'agit d'une réaction de sensibilisation vis-à-vis des protéines typhiques.

En regard de résultats aussi concordants, nous devons cependant citer les travaux qui sont de nature à jeter quelque discrédit sur la méthode. Déjà Kolmer et Berge [29] n'accusent, à l'aide de la « typhoïdine », que 60 % de succès chez les typhiques et chez les convalescents, alors que des réactions positives seraient obtenues dans 20 % des cas chez les sujets sains, d'où leurs conclusions de ne tenir compte que des réponses très intenses et de la nécessité d'obtenir un produit plus pur.

Pour Austrian et Bloomfield [30], l'intradermo-réaction à l'aide de la « typhoïdine » n'aurait même aucune valeur, et cette opinion singulière est soutenue également, cinq ans plus tard, par Salvador Mazza [31].

Malgré la recrudescence de l'infection typhique pendant la guerre, la méthode des intradermo-réactions ne fut guère pratiquée en Europe. Les premiers travaux sur ce sujet furent publiés en 1923.

M. Kendrik, d'Edimbourg [32], dont l'expérimentation porte sur 48 cas de typhiques, convalescents ou porteurs de germes, montre que l'intradermo-réaction est positive dans 100 % des cas de dothiéntérie en évolution et chez les porteurs de germes, négative à la convalescence et chez les sujets sains et les autres malades : il fait de ce test cutané un procédé d'une grande utilité pour le dépistage des porteurs de germes. Rodriguez [33-34], de Buenos-Aires, utilisant une suspension de bacilles typhiques tués, conclut de même et fait de l'intradermo-réaction un critère diagnostique de grande valeur, ajoutant qu'une réaction négative au cours d'une dothiéntérie est d'un pronostic toujours sévère.

Large [35] inocule séparément dans le derme de ses malades des cultures de bacilles typhiques, paratyphiques A. et B. ; il observe que la réaction est constamment positive chez les typhiques et les porteurs de germes, et qu'elle devient normalement négative à la convalescence. Pour cet auteur, aucune relation n'existe entre le séro-diagnostic de Widal et l'intradermo-réaction ; celle-ci indique seulement que l'individu inoculé est porteur de germes. Par ailleurs, il pense que la réaction est étroitement spécifique et qu'il n'y a pas de réaction de groupe. Chez les sujets sains, elle est constamment négative, à quelques très rares exceptions près (2 sur 360).

* C'est Glouckoff [36] qui apporta, en 1926, le travail le plus considérable sur la question des intradermo-réactions. Il utilise une « endotoxine » tirée de cultures de

bacilles typhiques traitées d'abord par de la soude caustique à 5 %, et neutralisée ensuite par l'acide acétique ; après filtration et addition de phénol, le produit obtenu, dilué à 1/2 est inséré dans le derme à la dose de 0,1 cc. (1). De l'étude de 222 cas de dothiéntérie, il tire les observations suivantes : l'intradermo-réaction s'est montrée positive dans 92,7 % des cas de typhoïde d'intensité moyenne ou légère, et souvent même, d'une façon plus précoce que la séro-réaction de Widal ; quand elle fut négative au cours de la maladie, il s'agissait d'infection particulièrement grave. Elle fut constamment positive chez les convalescents et les porteurs de germes, et chez tous les sujets indemnes de tout antécédent de typhoïde. L'auteur conclut que l'intradermo-réaction apporte une aide précieuse au diagnostic précoce de l'infection éberthienne. C'est, selon lui, une réaction allergique comme celle de Von Pirquet dans la tuberculose : elle pourrait donc permettre d'identifier la présence de bacilles typhiques chez des sujets cliniquement en bonne santé.

Le même auteur vient de publier tout récemment avec ses collaborateurs Preobrajenskaya et Sadowski [37] de nouvelles statistiques encore plus étendues qui

(1) On peut regretter que Glouckoff n'ait pas expérimenté son produit chez l'animal, et vérifié sa toxicité. L'endotoxine typhique est un poison relativement fragile vis-à-vis de nombreuses substances chimiques, et rien ne prouve que l'extrait microbien utilisé par Glouckoff mérite le nom d'endotoxine. La meilleure preuve en est que, chez les sujets normaux, l'auteur n'observait aucune réaction inflammatoire, lorsqu'il l'inoculait dans la peau, alors que lorsqu'on injecte l'endotoxine typhique (expériences personnelles), chez des sujets sains, on provoque constamment une réaction inflammatoire.

renforcent et complètent ses conclusions. Sur 519 cas de typhoïde, les réponses positives sont obtenues dans 75 à 92 % de cas ; les dothiéntériques très gravement infectés, et les cachectiques réagissent par contre négativement ; mais si la maladie évolue chez eux favorablement, la réaction devient alors positive. Chez 245 autres malades, l'intradermo-réaction fut toujours négative, sauf chez 4 anciens typhiques. En outre Glouckoff a expérimenté cette méthode des tests cutanés à « l'endotoxine » chez 226 sujets vivant en milieu infecté de typhoïde : 66 % de ces individus ont réagi positivement. Même expérience chez 369 ouvriers travaillant dans de mauvaises conditions d'hygiène (hôpitaux et égouts) : 60 % ont donné des réponses positives.

De tels résultats avaient été obtenus en 1926 par Alissoff et Moroskin (38-39) qui, utilisant un vaccin phéniqué préparé avec une culture de bacilles typhiques sur agar-agar maintenue à l'étuve pendant trois à cinq semaines, arrivaient aux chiffres suivants : 104 typhiques reçurent des injections intradermiques à des périodes variables de leur maladie ; 97 % de résultats furent positifs pendant la deuxième semaine, 90 % dans la troisième, et 70 % dans la quatrième. Sur 158 sujets sains ou présentant d'autres maladies, 97 % réagirent négativement.

La même année, en France, Habadou-Sala [40] expérimentant sur un nombre de cas bien plus limité, aboutissait aux mêmes conclusions, et interprétait la réponse cutanée à l'injection d'antigène comme une réaction locale allergique.

A tous ces résultats concordants nous devons opposer les observations de Costa, Boyer et Giraud en 1924 [41], Fleisher et Tierney [42], Harrold et Traut [43] en 1927. Ces auteurs utilisent tous des filtrats microbiens et dans l'ensemble obtiennent chez des typhiques des intradermo-réactions négatives pendant la période fébrile de la maladie, positives au cours de la convalescence. Chez les sujets sains, elles se montreraient le plus souvent positives. Mêmes constatations de Traviglini [44] qui, employant une culture de bacilles tués, arrive à la conclusion assez surprenante qu'une réponse négative chez un malade indiquerait que celui-ci est atteint de typhoïde.

Comme il découle de cette énumération, de nombreux auteurs ont essayé de trouver dans la pratique des intradermo-réactions un critère de valeur et, malgré la diversité des produits qu'ils ont préparés pour leurs inoculations et, dès lors, les divergences inévitables dans les réponses cutanées obtenues, malgré les interprétations différentes selon chaque observateur, la grande majorité enregistre des résultats assez concordants. Aussi peut-on ne tenir qu'un compte relatif des quelques conclusions opposées, qu'expliquent d'ailleurs la moindre valeur en antigène de l'extrait microbien employé et l'existence indiscutable de fausses réactions difficiles à éviter avec certains produits.

Quelle conclusion d'ensemble peut-on tirer de cette analyse un peu fastidieuse ? A ne retenir ici que les travaux les mieux étudiés et les statistiques les plus

importantes (Glouckoff et ses collaborateurs ; Alissoff et Moroskin) on peut en dégager les faits suivants :

1° Les malades atteints de dothiéntérie en évolution présentent, après inoculation intradermique d'antigène, une réaction érythémato-papuleuse dans une proportion de 73 à 92 %. Au cours des typhoïdes sévères, ataxo-adiynamiques, ou survenant chez des sujets cachectiques, aucune réaction ne se produit, d'où la valeur pronostique grave d'une réponse négative chez ces malades ;

2° Les convalescents de typhoïde ou les anciens typhiques conservent la faculté de réagir positivement à l'insertion intradermique d'antigène typhique pendant un temps plus ou moins long ;

3° Les sujets sains ou malades atteints d'autres affections que la typhoïde sont indifférents à l'épreuve de l'intradermo-réaction. Cependant quelques-uns font exception et il n'est pas inutile de bien connaître ces faits en apparence paradoxaux, assez rares d'ailleurs, (3 à 10 %) et qui seraient susceptibles de diminuer la valeur pratique de la méthode.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES SUR L'ALLERGIE TYPHIQUE

A lire les travaux précédents, il n'en reste pas moins que la méthode des intradermo-réactions paraît un procédé plus délicat qu'il n'eut semblé au premier abord, puisque certains auteurs mentionnent des résultats contradictoires. Pour éviter les causes d'erreur inhérentes à la méthode et aboutir à une compréhension plus exacte des phénomènes observés, la technique employée doit tendre vers un double but :

1° Obtention d'un produit doué d'une haute valeur antigénique, ce qui tendra à accroître la sensibilité du procédé ;

2° Emploi d'un antigène dénué de tout pouvoir toxique. Cette précaution est indispensable pour affirmer que la réaction obtenue est bien due à une intolérance spécifique acquise au cours de la dothiéntérie, et témoigne ainsi d'un état de sensibilisation allergique.

Cette double nécessité nous a conduit à rejeter l'em-

ploi de filtrats qui constituent un produit impur et qui parfois sont doués d'une toxicité propre, variable d'ailleurs suivant les souches de bacilles d'Eberth ou de bacilles paratyphiques. Pour la même raison, nous avons éliminé le choix de cultures microbiennes tuées, susceptibles de déterminer une réaction inflammatoire due à la résorption des corps bactériens. Nous étions ainsi amené à préparer un antigène soluble, uniquement composé par les albumines constitutives du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques.

Technique. — Elle est analogue à celle qui est préconisée par Besredka pour l'obtention de l'endotoxine typhique :

Les microbes cultivés sur boîtes de Roux durant 24 heures sont émulsionnés dans du sérum physiologique puis centrifugés et desséchés dans le vide sulfurique. On les pèse à l'état sec et on leur incorpore 40 % de chlorure de sodium. Broyage durant une heure au mortier d'agate. A la poudre impalpable ainsi obtenue, on ajoute goutte à goutte une quantité telle d'eau distillée que la solution devienne isotonique. Séjour de 24 heures à la glacière. On centrifuge pour se débarrasser des débris microbiens. Il reste une solution opalescente et qui se maintient stable dans un milieu légèrement alcalin.

Cette solution comme l'a montré Besredka, est douée d'un pouvoir nocif marqué qu'elle doit à la présence d'une endotoxine. Inoculée au cobaye par voie intraveineuse, elle tue l'animal en 24 heures à des doses comprises entre 1/20 et 1/4 de cc. selon les échantillons. A l'autopsie, on constate la présence d'une hypertrophie

considérable de la rate, des plages dégénératives multiples sur le foie, parfois même des taches blanchâtres sur les poumons, de petites hémorragies sur la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle, enfin et plus rarement, d'un épanchement hématique dans le péritoine.

Il est bien évident que le produit ainsi obtenu ne pourrait être utilisé tel quel. Injecté à faible dose (1/50 de cc.) dans la peau du sujet sain, il détermine constamment une réaction inflammatoire notable due à sa toxicité. Pour détruire celle-ci, il suffit d'appliquer le procédé imaginé par Ramon pour l'obtention des anatoxines. La méthode consiste, on le sait, à incorporer une solution de formol dans la proportion de 3 pour 1.000 et à abandonner le mélange à l'étuve. Plus fragile que la toxine diphtérique, l'endotoxine typhique est en général complètement détruite après un maintien à l'étuve de 10 jours. Encore faut-il savoir qu'il y a des différences selon les échantillons. Aussi conseillons-nous, lorsqu'on utilise une souche de bacilles d'Eberth récemment isolée de l'organisme, de maintenir le produit plus longtemps à l'étuve, en moyenne 20 jours. Il peut être désormais injecté au cobaye à la dose de 1 et 2 cc. sans déterminer d'effet nocif (exception faite des phénomènes de choc qui surviennent parfois chez les animaux quelques minutes après l'injection, et qui sont dus aux albumines que renferme la solution).

Par cet artifice nous disposons donc d'un antigène dénué de toute nocivité. Les discussions rapportées dans le chapitre précédent sur l'interprétation des résultats

obtenus ne sauraient donc s'élever lors de son usage. Ce n'est point, répétons le, une endotoxine que nous utilisons mais une substance privée de toute toxicité et dont les effets observés chez les malades atteints de dothièmentérie ne seront dès lors imputables qu'à son seul pouvoir antigénique.

Ce produit renferme une proportion d'albumine qui, selon le temps de broyage, varie entre 1 gr. et 1 gr. 50 par litre. Si l'on tient compte que 10 cc. de l'émulsion représentent 0,20 ctgr. de microbes pesés à sec (soit approximativement 1 gr. à 1 gr. 20 de germes à l'état humide), on comprendra aisément que sa valeur antigénique soit très supérieure à celle que représente une émulsion de corps microbiens. Nous l'avons d'abord utilisé au cours de nos recherches, en le diluant au $\frac{1}{4}$ ou au $\frac{1}{5}$ et l'avons désigné sous le nom d'émulsion de *protéines brutes*.

Telle quelle, elle a l'inconvénient dans quelques cas de provoquer chez l'homme normal de fausses réactions d'origine protéinique et principalement dues aux nucléo-albumines qu'elle contient. Il est aisé de s'en débarrasser par action de l'acide acétique : après addition de cet acide, puis centrifugation, il suffit de recueillir le liquide surnageant et de le neutraliser. On obtient ainsi une solution, dont le taux d'albumine varie de 0,30 à 0,40 cigr par litre, et qui présente tous les caractères des globulines.

Malgré les manipulations subies, cette solution de globulines a conservé un pouvoir antigénique encore élevé, comme le montre le résultat des inoculations à la

souris et au lapin. A la dose de 1/10 de cc., elle est capable de protéger la souris contre une injection de bacilles d'Eberth mortelle pour le témoin. Inoculée dans les veines du lapin à la dose de 2 à 3 cc., elle fait apparaître un pouvoir agglutinatif du sérum, qui atteint le 1/1500 et même le 1/2000. Son pouvoir antigène, moindre que celui du produit brut (parce qu'il varie au prorata des albumines), reste néanmoins fort élevé.

Or l'emploi de ces globulines diminue considérablement le nombre des fausses réactions chez l'homme : aussi lui avons-nous donné la préférence. Nous avons donc au cours de nos recherches abandonné le produit brut et lui avons substitué une solution diluée de globulines. Par cette technique, il a été possible de satisfaire aux exigences formulées plus haut et d'obtenir un produit soluble d'un haut pouvoir antigène et rendu entièrement atoxique.

Pour la commodité de l'exposé, nous rapporterons les résultats que nous avons obtenus, d'abord avec l'antigène brut, puis avec la solution de globulines.

A. — Réactions intradermiques déterminées par l'injection de protéines typhiques brutes

1° Effets des inoculations chez les sujets sains.

Pour apprécier la spécificité de la méthode, nous avons tenu à pratiquer des intradermo-réactions chez un grand nombre de malades atteints d'infections les plus diverses. Nous avons éliminé auparavant tous les

sujets dont les antécédents pouvaient faire soupçonner l'existence d'une dothiéntérie passée inaperçue.

70 sujets ont été soumis à l'injection intradermique de 1/10 de cc. de protéines brutes, diluées à des taux variant de 1/5 à 1/10. Nous avons eu soin d'utiliser différents échantillons de bacilles d'Eberth récemment isolés de l'organisme. La lecture a été pratiquée 24 puis 48 heures après l'inoculation.

Les résultats obtenus ont été les suivants : 58 sujets sur 70 présentaient le lendemain une zone érythémateuse, dont les dimensions variaient d'une pièce de cinquante centimes à celle de deux francs. En outre chez 17 d'entre eux, la rougeur était encore plus étendue et s'accompagnait d'une légère induration centrale. Par contre, chez 12 malades, la réaction se montrait complètement négative.

La réaction obtenue ne pouvant être attribuée à la toxicité du produit injecté, il était à se demander si elle ne tiendrait pas aux albumines et particulièrement aux nucléo-protéines qui, on le sait, entrent pour une large mesure dans sa composition. Dans ce but, nous avons inoculé simultanément des protéines méningococciques extraites du méningocoque par un procédé analogue, et qui renfermaient la même quantité de nucléo albumines. Sur un lot de 27 malades qui furent soumis à cette épreuve de contrôle, on constata, chez 3 seulement d'entre eux, une légère macule au point d'inoculation de l'antigène méningococcique alors que 23 présentaient une rougeur nette au lieu d'injection des protéines de bacilles d'Eberth. Toute action protéinique devait être

dès lors écartée et il apparaissait que les phénomènes observés étaient dus à l'élément antigénique du produit.

Si, chez une série de malades, on vient à diluer progressivement la solution de protéines à des taux compris entre $1/28$ et $1/30$, on constate que le nombre des réactions positives s'atténue considérablement chez l'homme normal. La plupart des sujets qui présentent une rougeur au point d'injection du produit dilué au $1/10$ n'en présentent plus, dès qu'on inocule des doses moindres. Toutefois, certains se montrent encore sensibles à l'égard des doses infimes de l'antigène et l'on constate ce résultat assez paradoxal, et déjà signalé pour les réactions de Dick dans la scarlatine, à savoir que la rougeur déterminée par injection d'une minime quantité de protéines est parfois égale à celle qu'engendre l'injection de doses plus fortes.

Toutes ces constatations faites avec les extraits de bacilles d'Eberth ont été renouvelées à l'aide d'extraits de bacilles paratyphiques A. et B. Les résultats obtenus comparativement ont été parfaitement analogues. Aussi jugeons-nous inutile d'y insister plus longuement.

Il résulte de cet exposé qu'à l'aide d'extraits microbiens provenant du bacille d'Eberth ou des bacilles paratyphiques, on peut dans un pourcentage élevé de cas mettre en évidence chez l'homme normal un certain état de sensibilisation ; mais celui-ci nécessite pour se manifester l'emploi d'un produit d'une valeur antigénique très élevée.

Pour tenter d'élucider le fait, nous avons injecté simultanément à nos 70 malades des protéines brutes de

bacille d'Eberth et de colibacilles, obtenues de manière semblable et, bien entendu, toutes deux formolées. Fait remarquable, les réponses ont été presque constamment identiques et de même intensité. C'est à titre très exceptionnel que la réaction engendrée par les protéines colibacillaires était un peu plus forte que celle déterminée par les albumines extraites du bacille d'Eberth ou *vice-versa*. Dans aucun cas nous n'avons observé de malades qui, sensibles à l'égard d'un de ces extraits, se soient montré indifférents vis-à-vis de l'autre (1). On verra plus loin à quelle interprétation ces constatations nous ont conduit.

2° Effets des inoculations chez les typhiques et les convalescents.

Sept malades ont été soumis aux injections intradermiques. Il s'agissait de 3 enfants et de 4 adultes atteints de dothiéntérie de moyenne gravité et qui toutes se terminèrent par la guérison. Dans 3 cas, la confirmation bactériologique fut obtenue à l'aide du séro-diagnostic : cette épreuve montra que le sérum des malades agglutinait l'échantillon de bacilles paratyphiques B. à des taux variant entre le 1/200 et le 1/300. Les 4 au-

(1) Ces observations ont pu être vérifiées par l'injection comparative de filtrats formolés de vieilles cultures de bacilles d'Eberth ou de colibacilles. A une dilution de 1/3 ou de 1/5 ces filtrats en effet déterminent dans le derme une réaction érythémateuse et rarement papuleuse. Or les résultats sont constamment de même sens. Tout au plus note-t-on quelques variations dans leur intensité, un peu plus forte, semble-t-il, à l'égard du colibacille.

tres malades étaient atteints d'une infection typhique contrôlée soit par l'hémoculture, soit par l'épreuve de Widal.

Chez ces 7 malades, l'injection intradermique de 1/10 de cc. de protéines diluées au 1/3 détermina dès la cinquième ou sixième heure une réaction inflammatoire qui atteignit son acmé vers la 24^e heure et revêtit alors l'aspect d'une papule de 3 à 5 cm. de large, rouge, sur-élevée et douloureuse à la palpation. Insistons dès maintenant sur ce caractère d'infiltration qui, à notre sens, est le test objectif le plus net d'une réaction positive et qu'on ne trouve qu'exceptionnellement à ce degré chez les sujets sains. Mais en plus de l'infiltration, on notait, dans 5 cas, une teinte franchement ecchymotique indiquant que la violence des phénomènes de vaso-dilatation avait été capable de produire la rupture des capillaires dermiques. Cette réaction persiste 3 à 5 jours, puis, se dégradant progressivement, laisse derrière elle une macule un peu brunâtre qui fait place à une fine desquamation. Quand les phénomènes inflammatoires sont particulièrement violents, il est possible de voir survenir une adénopathie satellite, douloureuse au palper, et qui rétrocede en 48 heures.

On notera immédiatement que, quel que fut l'agent de l'infection (Eberth ou Para B) les malades ont réagi avec la même intensité, d'où la conclusion que cette épreuve est absolument incapable de permettre la discrimination du germe en cause et qu'à ce point de vue, elle se montre inférieure au séro diagnostic.

La même technique a été appliquée à 2 convalescents

qui étaient apyrétiques depuis trois semaines : elle donna des résultats similaires (rougeur papuleuse), montrant que l'état de sensibilisation survit à l'infection.

En résumé, *les effets des protéines brutes chez les sujets normaux et chez les typhiques ne diffèrent que par leur intensité. On ne saurait parler de réactions ici négatives et là positives.* Seule une observation attentive permet d'interpréter les résultats obtenus et cette nécessité explique les divergences des statistiques exposées antérieurement. Si l'on tient compte cependant de certains caractères objectifs de la réaction, tels que la présence constante d'une zone infiltrée chez les typhiques, et qui ne s'observe que rarement chez les sujets normaux, on reconnaîtra qu'il existe entre les deux cas des différences notables.

Certains pourront arguer de ces constatations pour dénier à la méthode toute valeur pratique. Nous ne méconnaissions pas la valeur de l'objection placée sur un tel terrain, et c'est d'ailleurs la raison pour laquelle nous avons ultérieurement abandonné le procédé dont la sensibilité même constituait une source d'erreurs. Si nous avons tenu à exposer les résultats fournis par cette méthode, c'est qu'à notre sens, ils permettent de poser le problème de l'allergie typhique sous son véritable jour. *Ils montrent en effet que cet état d'allergie ne saurait être comparé à celui que créent de toutes pièces l'infection tuberculeuse ou mieux encore les infections chancreuse et méliococcique. Ici en effet, le contact de l'organisme avec le microbe agresseur crée un état de sensibilisation qui jus-*

qu'alors faisait défaut. Il n'en va plus de même dans l'infection typho-paratyphique, où l'agent pathogène se contente habituellement d'accroître un état allergique préexistant à son égard et qu'un antigène particulièrement actif met en évidence.

B. — Réactions intradermiques déterminées par l'injection de globulines typhiques

1° Effet des inoculations chez les sujets sains.

Comme il était à prévoir, et en raison même de sa moindre valeur antigénique, les réactions observées chez les sujets normaux sont beaucoup plus faibles qu'avec les protéines brutes. Cette méthode a, par ailleurs, l'avantage d'éliminer les fausses réactions d'ordre protéinique qui, à vrai dire, n'excèdent pas 7 à 8 % des cas.

Nos observations ont porté sur 65 sujets sains qui reçurent dans le derme 1/10 de cc. du produit dilué dans des proportions variables : au 1/4, si la culture de bacilles d'Eberth provenait d'un échantillon cultivé depuis plusieurs mois sur les milieux artificiels, au 1/10 et même au 1/20, si la souche était récemment isolée de l'organisme. On ne saurait trop insister sur l'impossibilité de fixer a priori le taux de la dilution, le pouvoir antigène étant précisément mesuré par l'étendue des réactions inflammatoires provoquées chez les typhiques, et variant considérablement selon le temps depuis lequel le microbe régit sur les milieux de culture. C'est là une règle générale, et que des études antérieures sur le bacille de Du-

crey ont nettement mis en évidence. Le degré de la dilution doit donc être fixé sur un typhique, en comparant différents échantillons. Nous avons pris comme taux de dilution, la quantité de globulines qui, inoculée à la dose de 1/10 de cc. dans le derme chez des malades atteints d'une typhoïde de moyenne gravité, détermine une réaction papuleuse atteignant 2 à 3 cm. Pour être plus rigoureuse, cette épreuve doit porter sur différents malades.

Compte tenu de ces précautions indispensables, nous avons obtenu les résultats suivants :

40 sujets ne présentèrent aucune réaction notable. Tout au plus pouvait-on constater une légère macule à peine rosée, dont les dimensions n'excédaient pas 2 à 5 mm. 7 autres répondirent à l'injection par l'apparition d'une macule un peu plus étendue. Chez les 18 derniers enfin on constata la survenue d'une réaction *papuleuse* dont les dimensions varièrent de 1 à 3 cm.

Si l'on néglige les réactions érythémateuses, à vrai dire très légères, pour ne retenir que les réactions papuleuses, on voit donc qu'avec l'antigène employé un certain nombre de sujets normaux, et que l'on peut estimer à 28 %, manifestent un certain degré de sensibilisation mis en évidence par l'épreuve intradermique.

2^e Effet des inoculations chez les typhiques ou les convalescents.

En opposition avec les recherches précédentes, nous avons pratiqué des injections intradermiques de globulines diluées comme précédemment chez des sujets

atteints de dothiéntérie. Ces observations se décomposent en :

Fièvres typhoïdes.....	39
Paratyphoïdes B.....	41
Paratyphoïdes C. (Hirszfeld).....	4

Dans ce chiffre on comptait 19 enfants et 32 adultes. Selon l'intensité de la maladie, ces cas se divisent en :

Dothiéntéries graves.....	8
(dont 4 terminées par la mort).	
Dothiéntéries chez des sujets débiles ou cachectiques.	2
Dothiéntéries de gravité moyenne et terminées par la guérison.....	41

Les résultats obtenus ont été les suivants : chez 39 sujets la réaction obtenue fut positive c'est-à-dire que, dès la 5^e ou 6^e heure, et à plus forte raison 24 heures après l'insertion d'antigène, on constatait l'existence d'une zone érythémateuse et papuleuse, atteignant en moyenne de 1 à 3 cm. Un seul malade, atteint d'endocardite, présenta un placard beaucoup plus étendu, de la largeur d'une paume de main et accompagné d'une adénopathie dans le territoire lymphatique correspondant.

Chez 4 sujets, les réactions obtenues furent beaucoup plus légères, en ce sens qu'elles se bornèrent à l'apparition d'une petite zone érythémateuse et non infiltrée. Nous avons considéré ces réponses comme douteuses, étant donné, ainsi qu'on l'a vu plus haut, qu'une réaction similaire peut être obtenue chez les sujets sains,

indemnes de toute infection typhique antérieure.

Huit malades enfin se montrèrent parfaitement indifférents à l'inoculation d'antigène qui ne détermina chez eux aucune rougeur.

La comparaison de ces résultats avec ceux qu'on observe chez les sujets sains montre d'une façon non douteuse que 76 % des typhiques manifestent une intolérance vis-à-vis des albumines constitutives du bacille d'Eberth.

Si l'on vient à détailler de plus près l'ensemble des réponses fournies par les dothiéntériques, on constate qu'à gravité égale de la maladie, les sujets ont réagi d'une manière sensiblement identique quel que fut le germe en cause (bacille d'Eberth ou bacilles paratyphiques B, C), d'où la confirmation qu'il serait illusoire de prétendre, sur les résultats de cette épreuve, discerner une fièvre typhoïde d'une fièvre paratyphoïde.

L'âge des malades ne fournit aucune indication digne d'être signalée : enfants ou adultes atteints d'une dothiéntérie de moyenne gravité offrirent des réactions similaires.

On peut en dire autant de la durée évolutive de la maladie. Nos recherches n'ont porté que sur des fièvres typhoïdes datant d'au moins sept jours. A cette date, la réaction est déjà manifestement positive. Mais en répétant les inoculations au cours de la maladie, on n'observe pas, en l'absence de complications surajoutées, de modifications appréciables. De même après la défervescence thermique définitive, les sujets se montrent tout aussi intolérants vis-à-vis de l'antigène. Cette intolé-

rance persiste durant toute la convalescence et peut être retrouvée plusieurs années encore après la typhoïde.

Il ne semble pas que l'on puisse établir de rapprochement entre l'intensité des intradermo-réactions, c'est-à-dire le degré de l'allergie du sujet, et la survenue des rechutes. C'est ainsi que chez deux de nos malades qui présentèrent un tel accident, l'inoculation d'antigène faite antérieurement avait donné une réponse, ici forte et là faible.

Quant à la comparaison entre le résultat fourni par l'épreuve intradermique et celui donné par le séro-diagnostic, nous ne possédons pas de documents suffisamment nombreux, pour en tirer une conclusion légitime. Rappelons d'ailleurs que d'après Kolmer et Berge [29] M'Kendrik [32], Large [33], il ne semble pas exister de relation entre l'importance du taux d'agglutination et le degré d'allergie des sujets.

Autrement intéressante est la comparaison entre l'intensité des réactions intradermiques et le caractère évolutif de la maladie. Notre statistique montre en effet que sur les 8 cas négatifs :

Trois appartenaient à des typhoïdes ataxo-adyamiques, qui aboutirent à la mort ;

Deux à des typhoïdes très graves, qui cependant finirent par évoluer vers la guérison ;

Un concernait une typhoïde de moyenne intensité, mais survenue chez un enfant de 4 ans 1/2 débile et dont l'état général était mauvais ;

Deux appartenaient à des typhoïdes normales chez des enfants de 12 à 14 ans.

A considérer d'abord les dothiéntéries graves, on voit donc que sur 8 malades, 5 ont fourni une réponse négative, et les 3 autres ne réagirent que très faiblement, c'est-à-dire par la formation d'une tache érythémateuse sans papule. D'où la conclusion que les formes particulièrement sévères de l'infection typho-paratyphique s'accompagnent d'une suspension de l'aptitude réactionnelle des sujets. Ici, l'état d'allergie est nul ou très faible.

Défalquons de notre statistique les formes ataxo-ady-namiques (8), ou évoluant chez des sujets dont l'état général était antérieurement mauvais (2), il nous reste 41 cas sur lesquels nous avons observé 39 réactions positives. Ajoutons-y les 7 autres cas, où l'épreuve intra-dermique fut faite à l'aide de protéines brutes, nous aboutissons au total de 48 cas sur lesquels nous comptons 46 succès et 2 échecs.

Nous sommes en droit de dire qu'avec la technique suivie, il est possible de déceler au cours des dothiéntéries de moyenne gravité, l'existence d'une sensibilisation à l'égard de l'antigène typhique dans 96 % des cas.

Si l'on vient désormais à comparer les résultats que nous avons obtenus aux statistiques les plus importantes qui ont été antérieurement fournies sur le sujet, la concordance est, on le voit, frappante. Qu'il nous suffise de rappeler que Glouckoff et ses collaborateurs obtiennent des réponses positives dans 92,3 % des cas de moyenne gravité au cours de la deuxième semaine de la maladie. Alissoff et Moroskin apportent le

chiffre de 97 %. Ces auteurs ont, comme nous, constaté l'absence ou la faiblesse de la réaction dans les dothiéntéries graves. Aussi dès qu'elle confond les typhoïdes de toutes gravités, la statistique de Glouckoff s'abaisse-t-elle jusqu'à 75 %. La nôtre ainsi rectifiée aboutit également au chiffre très voisin de 76 %.

Nous pouvons donc dès maintenant conclure que, pratiquées avec un antigène convenable, les intradermo-réactions mettent à peu près constamment en évidence chez les typhiques un état d'allergie et que celui-ci fait défaut dans les formes graves, si bien qu'associée aux constatations cliniques, l'épreuve que nous venons d'envisager est capable d'apporter un élément de pronostic. Abstraction faite de toute considération théorique, ce seraient peut-être là les indications les plus utiles qu'elle puisse fournir, étant donné qu'elle n'est pas rigoureusement spécifique, comme le montrent certains résultats paradoxaux observés chez les sujets sains, et dont la compréhension doit être maintenant envisagée.

On a vu plus haut qu'atteint d'une typhoïde ou d'une paratyphoïde, le malade se montrait également intolérant vis-à-vis des protéines extraites du bacille d'Eberth. Il était intéressant de rechercher inversement quel serait son état d'allergie vis-à-vis d'antigènes extraits de microbes, pathogènes ou non, mais végétant dans le tractus digestif ou manifestant à l'égard des cellules intestinales une électivité non douteuse.

Dans ce but, et à l'aide d'une technique toujours identique (celle qui nous servit à préparer les extraits de

bacilles d'Eberth), nous avons préparé une série d'antigènes tirés de :

B. paratyphique A.	B. de Gartner.
B. paratyphique B.	B. de Morgan.
B. paratyphique C.	Colibacille.
B. d'Aertrick.	B. <i>faecalis alcaligenes</i> .

Tous ces extraits ont été formolés de manière à détruire l'endotoxine qui pouvait y être contenue, puis maintenus à l'étuve pendant dix jours. Huit typhiques, atteints d'infections de moyenne gravité, ont été soumis à l'injection simultanée de l'antigène typhique et de plusieurs des antigènes précédents : 2 malades même ont reçu l'inoculation des 8 antigènes. Il nous est apparu que la sensibilisation des typhiques ne se limitait pas aux seuls microbes du groupe, mais qu'elle s'étendait encore, en s'atténuant il est vrai, à des microbes des groupes voisins. Voici le protocole de deux de ces expériences :

Obs. 1. — Malade S..., 20 ans. Fièvre typhoïde au 15^e jour, de gravité moyenne. Hémoculture : Eberth. Reçoit un extrait dilué au 1/5 des huit antigènes suivants.

Antigènes	Réactions obtenues (1)		Observations
	Erythème	Papule	
Eberth	+++	+++	Eccymose centrale
Para A.	++	++	—
Para C.	+	+	—
Aertrick	++++	++++	—
Gartner	+++	+++	—
Morgan	++	++	—
Colibacille	+	+	—
<i>Faecalis alc.</i>	+	?	—

(1) Les notations + correspondant à un érythème ou à une papule de

Ainsi, chez ce malade, on pouvait mettre en évidence un état d'allergie, non seulement vis-à-vis du bacille d'Eberth, mais à l'égard du bacille de Gartner, et, à un degré plus élevé, vis-à-vis du bacille d'Aertrick. L'intensité des réactions s'atténuait progressivement vis-à-vis du para A., du para C. et du bacille de Morgan. On notait encore un état d'hypersensibilité à l'égard du colibacille, mais qui faisait complètement défaut vis-à-vis du *Fœcalis alcaligenes*.

Obs. 2. — Malade P., 35 ans. Fièvre typhoïde au 20^e jour, de gravité moyenne. Hémoculture: Eberth. Reçoit un extrait dilué au 1/3 des huit antigènes suivants :

Antigènes	Réactions obtenues		Observations
	Erythème	Papule	
Eberth.....	+++++	+++++	Ecchymose centrale
Para B.	+++++	+++++	—
Para C.	++++	++++	—
Aertrick	+++	+++	—
Gärtner.....	+++	+++	—
Morgan	+++	+++	—
Colibacille ...	+	0	—
<i>Fœcalis alc.</i> ..	++	+	—

On assiste chez cette malade à une dégradation progressive dans l'intensité des réactions, d'autant plus marquée que les protéines injectées s'éloignent davantage des protéines du bacille d'Eberth. On notera qu'ici, contrairement à l'observation précédente, la réaction a

1 cm. de diamètre environ, ++, de 2 cm., +++ de 3 cm., et ainsi de suite.

été nulle vis-à-vis du colibacille et nettement perceptible à l'égard du *Fæcalis alcaligenes*.

Cette propriété que possède les dothiéntériques de réagir vis-à-vis de différents antigènes microbiens plus ou moins apparentés au groupe du bacille d'Eberth, se retrouve constamment dans nos observations, mais à des degrés divers. C'est ainsi que, par exemple chez D..., 26 ans, atteint d'une typhoïde sévère, remontant à un mois, l'injection de protéines extraites du bacille d'Aertrick déterminait une zone inflammatoire papuleuse de 2 cm. 1/2, alors que l'inoculation de protéines extraites du bacille de Gärtner ne provoquait qu'une légère macule.

On ne saurait méconnaître l'intérêt de ces constatations. Nul n'ignore en effet que l'inoculation à l'animal de bacilles d'Eberth est susceptible de déterminer dans son sérum l'apparition de coagglutinines vis-à-vis des bacilles paratyphiques, dues à la présence d'un antigène commun à ces deux germes. Mais le taux habituellement faible de ces coagglutinines montre assez que dans la « mosaïque d'antigènes » que représente le bacille d'Eberth, l'antigène qu'il possède en commun avec les bacilles paratyphiques ne constitue chez lui qu'un élément accessoire. Même constatation quand au lieu de recourir au test des agglutinines, on choisit celui que procure le phénomène de floculation. Les travaux récents de Nelson [45] ont montré que, si on injecte dans les veines d'un lapin des globulines extraites du bacille d'Eberth, des bacilles paratyphiques ou du colibacille, on fait apparaître dans le sérum des précipitines pour l'antigène homologue et à un degré plus faible pour les

antigènes appartenant aux microbes immédiatement voisins. C'est ainsi par exemple, qu'un immun-sérum préparé avec des extraits de bacilles d'Eberth provoque une floculation pour les globulines du bacille d'Eberth et du paratyphique A., un immun-sérum obtenu à l'aide de globulines extraites du paratyphique B. déterminera une précipitation des globulines du paratyphique B. et du bacille de Gärtner. La spécificité de ces immun-sérums paraît donc ici assez étroite, puisque la précipitation qu'elle détermine ne se manifeste que vis-à-vis d'espèces microbiennes qui lui sont immédiatement voisines.

Or l'étude de l'intradermo-réaction chez les typhiques conduit à des résultats sensiblement différents. Elle montre en effet que des microbes qui sérologiquement semblent n'avoir aucune parenté, possèdent cependant des antigènes communs, mais que des épreuves de laboratoire n'avaient pu jusqu'ici mettre en évidence. Et cette propriété commune d'éveiller chez les malades des réactions de sensibilisation n'intéresse pas seulement des germes aussi proches que les bacilles paratyphiques, mais des espèces fort éloignées comme le bacille de Morgan. Sans doute l'intolérance des dothiériennes est-elle moins marquée que vis-à-vis des microbes très voisins. Elle n'en témoigne pas moins de l'existence d'une propriété antigénique commune et jusqu'alors méconnue.

Pour expliquer le fait, deux hypothèses sont plausibles : soit que l'on considère que l'état de sensibilisation créé chez l'homme par l'infection typhique, et les réactions qui s'ensuivront constituent un test plus délicat

que les réactions sérologiques, soit qu'on admette que les propriétés allergènes d'un antigène donné débordent son pouvoir de produire des anticorps. Quelle que soit l'opinion adoptée, il n'en paraît pas moins que la spécificité des anticorps développés chez l'animal par l'injection des microbes typho-paratyphiques est autrement rigoureuse que celle des réactions allergiques mises en évidence chez l'homme au cours de la dothiéntérie.

Cette constatation s'impose encore davantage si l'on vient à considérer les résultats des intradermo-réactions faites à un typhique, parallèlement avec des protéines extraites du bacille d'Eberth et du colibacille. Dans un tiers des cas environ, et particulièrement chez les enfants, l'inoculation de protéines colibacillaires détermine une réaction beaucoup plus forte qu'à l'état normal et sensiblement égale à celle engendrée par les protéines du bacille d'Eberth. Ici encore se fait jour la notion d'un antigène commun à ces deux espèces microbiennes et capable de provoquer des réactions allergiques similaires.

C. — Réactions générales provoquées chez les typhiques par l'injection de l'antigène homologue

Par analogie avec la fièvre de Malte et le chancre mou, où l'injection intramusculaire des protéines microbiennes homologues détermine constamment de fortes réactions générales, témoins de l'état de sensibilisation du malade, il était indiqué de rechercher les manifestations consécutives chez les typhiques à l'inoculation

profonde de protéines extraites du bacille d'Eberth.

Des épreuves antérieurement faites chez le sujet normal ont montré que l'injection intramusculaire de globulines non diluées à la dose de 2/10, 3/10 et même 4/10 de cc. n'engendre d'ordinaire aucune réaction locale ou générale. Au-delà de cette dose, on provoque souvent une élévation thermique fugace qui atteint 38° ou 38°5, mais qui chez certains sujets ne peut d'ailleurs être perçue qu'à la condition de prendre la température toutes les trois heures. Il y a là un fait que nous tenons à signaler chemin faisant, car l'injection à un sujet normal de globulines provenant d'autres microbes (méningocoque, bacille de Ducrey, *Micrococcus melitensis*), et à des doses beaucoup plus élevées pouvant atteindre 2 cc., ne détermine aucun trouble morbide. Qu'un homme sain réagisse à l'introduction de quantités moindres de globulines de bacilles d'Eberth, cela montre, conformément à nos précédentes constatations, que son organisme possède constamment, quoique à des degrés divers, un certain état de sensibilisation vis-à-vis de ce microbe, et qui se manifeste dès l'introduction d'une quantité notable d'antigène.

Les effets consécutifs à l'injection de globulines étant connus chez l'individu normal, injectons à un typhique convalescent une dose minime (1/10 de cc.) de globulines par voie intramusculaire. Dans les heures qui suivent, on assiste à une ascension thermique qui atteint 38°5 pour revenir le lendemain à la normale. Ainsi une quantité cinq fois moindre d'antigène a suffi chez un typhique pour engendrer les mêmes phéno-

mêmes généraux que chez un sujet normal. Mais là ne se borne pas la différence. Si l'on observe la courbe thermique, on constate en effet que la température ne s'équilibre pas autour de 37°. Le lendemain, et même le surlendemain de l'injection, elle avoisine encore 38°. Nous retrouvons donc ici les attributs spéciaux de la réaction fébrile consécutive aux injections d'antigène chez un sujet sensibilisé au cours d'une infection, vis-à-vis du microbe correspondant. La ressemblance est frappante avec ce qu'on observe au cours du chancre mou quand on injecte au malade un extrait de bacilles de Ducrey.

Vient-on quelques jours plus tard à pratiquer une nouvelle injection et à une dose plus élevée (5/10 de cc.), on provoque une réaction fébrile beaucoup plus intense qui atteint 39°5, 40°, hors de proportion par conséquent avec celle que la même inoculation détermine chez un sujet sain. Ici encore l'exacerbation fébrile traduit l'intolérance générale de l'organisme vis-à-vis de l'antigène et le conflit qui naît de son introduction. En même temps apparaissent des phénomènes douloureux *in situ* alors même que l'injection est faite dans les muscles.

Chez un sujet volontaire, il nous a été possible de pratiquer des inoculations en série. L'expérience montra que l'on assiste alors à une certaine accoutumance de l'organisme, en ce sens que répétées huit jours plus tard et à la même dose, les injections déterminent une réaction thermique infiniment moindre ; aussi, pour provoquer un accès fébrile notable, est-il bientôt né-

cessaire de tripler la quantité du produit injecté. Il n'est donc pas douteux que *le renouvellement des injections d'antigène détermine une désensibilisation partielle de l'organisme*, à en juger du moins d'après l'étendue des réactions générales consécutives. Mais cette désensibilisation paraît beaucoup plus difficile à obtenir qu'au cours d'autres infections telles que le chancre mou, vis-à-vis de l'antigène correspondant. En tout état de cause, elle nécessiterait un renouvellement des injections qui chez un convalescent ne saurait être suivi que d'effets fâcheux. Aussi ne nous sommes-nous pas cru autorisé à poursuivre cette recherche.

Il est très vraisemblable d'ailleurs qu'une désensibilisation complète, telle qu'elle peut être acquise par le chancrelleux vis-à-vis des protéines extraites de bacilles de Ducrey, ne saurait être obtenue chez le convalescent de fièvre typhoïde à l'égard du bacille d'Eberth et l'indication nous est fournie par le résultat des réponses intradermiques, test extrêmement délicat. Chez le malade dont nous avons rapporté l'observation plus haut, et alors même que la dose totale des globulines injectées par voie intramusculaire avait atteint 3 cc. 6, l'inoculation du même produit dans le derme déterminait encore une vive réponse inflammatoire. On sait au contraire que dans la règle, il est possible de désensibiliser totalement un chancrelleux, au moins passagèrement, par l'injection de quantités équivalentes de globulines extraites du bacille de Ducrey.

Concluons donc que l'intolérance du typhique convalescent vis-à-vis des protéines constitutives du bacille

d'Eberth représente un état durable et d'une stabilité que les méthodes actuelles ne permettent pas aisément de vaincre.

D. — Interprétation des résultats obtenus

Le moment est venu de grouper en une synthèse d'ensemble les conclusions de nos recherches et celles des auteurs qui nous ont précédé. Cette confrontation est susceptible de jeter quelque lumière sur la compréhension des phénomènes d'allergie, tels que les mettent en évidence les intradermo-réactions.

Et tout d'abord comment faut-il concevoir l'existence d'intradermo-réactions positives chez des sujets normaux en apparence ? On a vu antérieurement en effet que les statistiques les mieux étudiées mentionnent toutes cette éventualité avec un pourcentage variable d'ailleurs. (Gay et Lamb : 14 % ; Force et Stevens : 7 % ; Kolmer et Berge : 20 % ; Large : 0,5 % ; Alissoff et Moroskin : 3 %). Notre expérience personnelle nous amène à la proportion de 28 %. Les auteurs convaincus de la spécificité étroite de la réaction ont interprété ces résultats comme l'indice de la présence de germes dans l'économie, ayant déterminé une infection discrète ou même inapparente. Il s'agirait en somme de porteurs de germes sains, et l'hébergement du bacille dans leur organisme se manifesterait uniquement par l'installation d'un état allergique. Mais à vrai dire la preuve bactériologique n'en a pas toujours été donnée et il est même impossible de la fournir réguliè-

rement puisque l'état de sensibilisation peut survivre et de beaucoup, à la disparition des bacilles du tractus intestinal.

L'enquête faite par Glouckoff apporterait pourtant à cette manière de voir un argument plus probant. Sur 226 personnes vivant dans des foyers infestés de typhoïde, l'intradermo-réaction aurait été positive dans 66 % des cas et 9 sujets auraient été reconnus comme porteurs de germes. Des travailleurs saisonniers au nombre de 369, occupés à la construction d'un hôpital et d'égouts, vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène ont donné 60 % de réactions positives. Or sur ce nombre, 152 auraient eu la typhoïde auparavant, ce qui laisse encore une assez forte proportion de sujets sensibles vis-à-vis des extraits éberthiens en l'absence de toute typhoïde avérée. Enfin d'après Grünberg, la réaction positive s'observe plus fréquemment dans le personnel des services typhiques que dans celui d'autres services.

Nous ne mettons pas en doute que le conflit de l'organisme, si discret soit-il (au point de ne créer qu'une infection inapparente), puisse déterminer l'apparition de phénomènes d'allergie. Mais, moins convaincu que Glouckoff de la spécificité étroite des épreuves intradermiques, nous n'oserions affirmer qu'une intradermo-réaction positive chez un sujet en apparence sain, permette d'affirmer qu'il ait été antérieurement aux prises avec le bacille d'Eberth ou les bacilles paratyphiques et la meilleure preuve en est fournie par la constatation suivante et signalée plus haut : lorsque l'on vient

à inoculer à un grand nombre de sujets sains des extraits de bacilles d'Eberth particulièrement riches en antigène tels qu'une suspension de protéines brutes, on observe un pourcentage très élevé de réactions positives, et pourtant il ne s'agit pas là de réactions protéiniques d'ordre banal puisque l'injection de protéines d'espèces microbiennes différentes ne détermine aucun phénomène inflammatoire. Il a donc suffi par des méthodes appropriées d'utiliser un produit particulièrement riche en antigène, pour mettre en évidence chez l'homme normal l'existence d'un état de sensibilisation, faible il est vrai, et qui eut échappé à d'autres techniques.

Or nos recherches nous ont montré que cette sensibilité vis-à-vis des protéines extraites du bacille d'Eberth va de pair avec une sensibilité vis-à-vis des protéines extraites du colibacille. Par ailleurs nous avons vu que chez les typhiques dont l'état allergique est exalté, l'hypersensibilité se manifeste à l'égard de microbes plus ou moins éloignés du bacille d'Eberth et même dans un tiers des cas à l'égard du colibacille. Il existe, autrement dit, tout un groupe de microbes intestinaux, pathogènes ou non, qui, possédant une fraction antigénique commune avec les bacilles du groupe typho-paratyphique sont capables d'intervenir dans la production des phénomènes de sensibilisation ou de les mettre en évidence.

Aussi sommes-nous amené à nous demander si des « cosensibilinogènes » ne seraient pas capables d'assurer l'apparition de ces réactions allergiques paradoxales

et inexpliquées que l'on voit survenir chez des individus normaux vis-à-vis de l'antigène typhique, en l'absence de toute infection éberthienne. La question s'est d'ailleurs déjà posée à propos de l'existence dans le sérum d'individus sains d'agglutinines ou de précipitines vis-à-vis du bacille d'Eberth et Gedeon Wells [46] écrivait récemment : « on ignore si ces agglutinines ou ces précipitines « normales » sont de même nature que celles « qui provoquent des réactions dans des immun-sérums « beaucoup plus dilués. Elles représentent peut-être des « anticorps non spécifiques, résultant de l'immunisation naturelle par des bactéries ou des protéines « étrangères ayant pénétré dans l'organisme par voie « intestinale. Elles manquent en effet aux premières périodes de la vie. Landsteiner et d'autres auteurs ne « leur reconnaissent aucune spécificité ».

La notation faite par G. Wells que les agglutinines typhiques n'existent pas durant les premiers mois de la vie est en complet parallélisme avec les résultats des intradermo-réactions. Chez les nourrissons en effet, l'injection, au cours des premiers mois de la vie de protéines extraites du bacille d'Eberth ou du colibacille ne détermine aucun phénomène inflammatoire. Ce n'est qu'à dater du 6^e au 9^e mois en moyenne, et alors que le colibacille a fait son apparition dans le tractus intestinal que la même épreuve provoque une réaction notable. Le fait qu'un organisme normal puisse être à la longue sensibilisé vis-à-vis des bactéries contenues dans le tractus intestinal s'accorde avec les expériences qui montrent que les antigènes microbiens opposent une

certaine résistance à l'action des sucs digestifs. On ne peut encore affirmer à quel degré de clivage de la molécule protéique disparaît le pouvoir antigénique. Mais pour n'en citer qu'un exemple, les albumines extraites du bacille d'Eberth et du colibacille puis soumises à l'action successive de la pepsine et la trypsine sont capables de protéger l'animal contre l'inoculation mortelle (expériences inédites) et de même, ces produits inoculés dans le derme des typhiques déterminent encore une réaction inflammatoire nette. Fait qui vient à l'appui de notre interprétation, les recherches récentes de Glouckoff ont montré que 44 % des sujets traités par le vaccin bilié de Besredka présentaient une réaction positive vis-à-vis du bacille d'Eberth, et qui faisait défaut avant l'ingestion.

Sans doute le phénomène d'absorption qui règle le passage des antigènes dans la circulation avant leur désintégration complète est-il encore obscur ; il dépend vraisemblablement de causes multiples tenant à l'intégrité plus ou moins complète de la muqueuse intestinale, qu'une infection, si légère soit-elle, tend à altérer. Mais rien n'empêche d'admettre *a priori* qu'au hasard de son existence, l'individu ne subisse à la faveur d'une lésion organique minime ou de simples troubles fonctionnels ce passage de protéines bactériennes incomplètement désintégrées : l'état de sensibilisation s'ensuivra. Acquis vis-à-vis du colibacille et d'autres bactéries intestinales (paracolibacilles) il pourra se manifester également vis-à-vis d'espèces plus éloignées, les unes saprophytiques, les autres pathogènes (bacilles

paratyphiques) en raison de l'existence d'un élément antigénique commun.

Chez certains sujets, et c'est l'immense majorité, l'état allergique sera faible et ne pourra par conséquent être mis en évidence que par l'inoculation dans le derme de produits d'une valeur antigénique très élevée (protéines brutes par exemple); ici la comparaison avec les résultats fournis chez les typhiques par l'épreuve similaire comporte de telles différences d'intensité qu'aucune erreur n'est possible. Là au contraire, l'état allergique est plus accentué et les réactions observées sont presque aussi vives qu'au cours de la dothiéntérie: c'est vis-à-vis de cette catégorie de sujets que l'injection intradermique perdra sa spécificité.

Qu'advient-il lorsque des sujets qui ne possédaient jusqu'alors qu'un état allergique très faible rencontrent, au hasard des contaminations, le bacille d'Eberth ou les microbes paratyphiques? Durant la période d'invasion, et alors que les germes se multiplient au niveau des organes lymphatiques essaient dans le torrent sanguin, les produits de lyse qui résultent de leur destruction viennent impressionner l'organisme. Si cette libération met en circulation une endotoxine capable d'occasionner des troubles organiques divers, elle introduit en même temps dans le milieu humoral une albumine hétérogène vis-à-vis de laquelle l'organisme réagira par le renforcement de l'état allergique ou par sa constitution, s'il n'existait auparavant. Simple phénomène d'intolérance protéinique qui

demandera pour se manifester un certain délai d'environ 7 à 10 jours, commun d'ailleurs aux infections les plus variées capables de créer un tel état (fièvre de Malte, chancre mou).

Mais la sensibilisation ainsi acquise s'affirmera surtout vis-à-vis du bacille d'Eberth et des bacilles paratyphiques. Elle s'atténuera à l'égard des bactéries plus éloignées et dans la mesure où la fraction antigénique qui leur est commune avec le bacille d'Eberth représentera de plus en plus dans leur constitution un élément accessoire. On assistera ainsi à ce fait très curieux, qu'alors que chez les sujets normaux, l'emploi d'antigènes « forts » extraits du bacille d'Eberth ou du colibacille donnait des réactions similaires, chez le typhique, un tel équilibre est le plus souvent rompu. Ici, on l'a vu, les phénomènes inflammatoires provoqués par l'injection de protéines colibacillaires sont hors de proportion avec ceux qui suivent l'inoculation de protéines éberthiennes, c'est que, chez le sujet sain, l'état allergique faible vis-à-vis du bacille typhique tenait le plus souvent à une cosensibilisation de groupe, alors que, chez le typhique, l'accroissement de l'intolérance de l'organisme à l'égard du même bacille résulte, il va sans dire, d'une action spécifique.

Le même phénomène se retrouve d'ailleurs au cours des épreuves sérologiques. Chacun sait qu'un sérum normal est susceptible d'agglutiner le bacille d'Eberth à un taux très faible ($1/10$ ou $1/20$) et, à un taux plus élevé, certains échantillons de colibacilles provenant du sujet lui-même ou d'autres sujets. Mais au cours de la

dothiëntérie, alors que l'on assiste à une élévation du pouvoir agglutinant vis-à-vis du bacille d'Eberth, le taux des agglutinines à l'égard du colibacille ne subit qu'une très faible majoration.

Il resterait à préciser quel mécanisme préside à l'apparition des phénomènes de sensibilisation chez les typhiques. On sait que dans l'exposé de sa conception générale des anticorps, Maurice Nicolle [47] attribue une part importante au développement des lysines qui ne seraient autres que les sensibilisatrices mises en évidence par la réaction de Bordet-Gengou. C'est cette lysine qui décomposant l'antigène injecté mettrait en liberté des poisons pyrétogènes et phlogogènes.

Il n'est pas douteux que le moment où le dothiëntérique acquiert l'état d'allergie corresponde à celui où apparaît dans son sérum une sensibilisatrice, mise en évidence par la réaction de Bordet-Gengou. Mais peut-on accorder aux deux phénomènes une relation autre qu'une simple correspondance dans le temps ? Nous oserions d'autant moins l'affirmer qu'il nous a été impossible, comme on le verra plus loin, de déterminer chez l'animal, à l'égard de l'antigène typhique un phénomène analogue à celui qu'a obtenu V. Hekman [48] à l'égard de la tuberculine et qui consiste, comme chacun sait, en la reproduction du phénomène de l'ophtalmo-réaction sur un animal sain, quand on lui injecte dans la conjonctive un mélange de tuberculine et de sérum de phtisique. La preuve ne peut être actuellement fournie qu'il existe dans le sérum des

typhiques un anticorps capable de transformer un antigène indifférent pour un sujet sain, en un poison nocif.

Quel que soit le mécanisme qui préside à sa production, l'état d'allergie une fois constitué chez le typhique va se maintenir, comme on l'a vu, durant toute l'évolution et sans manifester de différences appréciables. Il ne viendra à fléchir qu'en cas de complication surajoutée ou de profonde intoxication. C'est la raison pour laquelle son absence comporte une signification redoutable, car elle traduit la défaillance de toute réactivité et par conséquent *l'inhibition des moyens de défense de l'organisme*.

Une fois acquis, l'état d'allergie persistera fort longtemps. Il survivra à la guérison, à la convalescence, alors que l'état d'immunité se sera installé. C'est là une fois de plus une démonstration frappante qu'un organisme, désormais réfractaire vis-à-vis d'un germe donné, peut rester indéfiniment sensible à l'égard de ses protéines constitutives, exemple que d'autres infections telles que la fièvre de Malte, le chancre mou, etc., nous ont appris à connaître. Nous sommes loin, on le voit des premières conceptions des expérimentateurs qui voyaient dans les ophtalmo-réactions ou les intra-dermo-réactions un test d'immunité anti-toxique, encore plus loin de l'opinion des cliniciens pour qui ce terme de sensibilisation implique une signification défavorable. Il n'a d'autre sens que celui du souvenir que garde l'économie d'avoir été antérieurement aux prises avec une protéine hétérogène.

CHAPITRE III

L'ALLERGIE TYPHIQUE EXPÉRIMENTALE

Les phénomènes de sensibilisation, dont on vient de voir la grande fréquence chez l'homme, peuvent-ils être reproduits chez l'animal, vis-à-vis duquel l'infection typhique évolue d'une manière toute différente ?

A vrai dire, il n'existe aucun travail d'ensemble sur la question et c'est incidemment, à l'occasion de recherches pratiquées en pathologie humaine, que quelques auteurs mentionnent leurs résultats expérimentaux. Cette étude est donc très fragmentaire. Néanmoins la lecture des observations montre qu'il est souvent possible de mettre en évidence chez l'animal un certain état de sensibilisation acquise à la suite d'injections de microbes vivants et même tués. C'est également la conclusion à laquelle nous avons abouti et dont on trouvera plus loin quelques protocoles justificatifs.

Il était d'ailleurs à prévoir que les divergences d'opinion qui se sont manifestées sur les réponses fournies par les intradermo-réactions chez l'homme se retrouve-

raient en pathologie expérimentale, et cela, d'autant plus que, beaucoup moins réceptifs que l'homme vis-à-vis de l'infection typhique, le lapin et surtout le cobaye n'acquièrent jamais un état de sensibilisation aussi accusé. C'est la raison pour laquelle le choix de l'antigène microbien est, surtout ici, d'une importance considérable. Faute de n'avoir utilisé dans la pratique des intradermo-réactions que des produits non solubles ou d'une valeur antigénique insuffisante, certains auteurs ont cru pouvoir affirmer que, contrairement à l'homme, l'animal était incapable d'acquiescer d'état allergique, après avoir été soumis à l'action du bacille d'Eberth.

Cette dernière thèse a été soutenue en 1917 par Meyer et Christiansen [49] qui, à l'aide de « typhoïdine » inoculée dans le derme de lapins préalablement soumis à l'injection de bacilles d'Eberth, n'ont observé que des résultats négatifs. Même constatation de de Lavergne [50] chez des animaux qui ont antérieurement ingéré de fortes doses de bacilles d'Eberth, et l'on sait tout le parti qu'a tiré cet auteur d'une telle constatation. Rapprochant l'absence de sensibilisation acquise par le lapin, de l'absence de lésions intestinales, il y voit un argument de plus à l'appui de sa conception qui considère l'ulcération de la plaque de Peyer comme un phénomène d'allergie.

Plus heureux que les expérimentateurs précédents, Chantemesse [51], dès le début de ses recherches, avait pourtant montré la possibilité d'observer chez l'animal la survenue d'un état de sensibilisation. Par la méthode des ophtalmo-réactions, il constatait l'apparition d'une

rougeur conjonctivale chez les animaux préparés, alors que la même technique mise en œuvre chez les animaux neufs n'était suivie d'aucune réaction appréciable.

Cheurlot [22], dans sa thèse, rapporte le résultat d'expériences pratiquées également chez le lapin. Les animaux avaient reçu des inoculations intraveineuses, soit de bacilles d'Eberth vivants, soit de bacilles tués, soit de petites quantités d'endotoxine. L'épreuve intradermique pratiquée du 6^e au 12^e jour après l'injection se montrait positive, mais à la condition d'employer le produit qui avait servi à la préparation de l'animal. Il est donc possible, conclut cet auteur, de sensibiliser les lapins vis-à-vis des constituants cellulaires du bacille d'Eberth ou de ses poisons, mais cette sensibilisation présente une spécificité extrêmement étroite.

Kolmer et Berge [29], dans leur mémoire déjà signalé, mentionnent également la survenue de phénomènes allergiques chez les animaux soumis aux injections de bacilles d'Eberth.

Dans leur récent travail, Glouckoff et Iwanowa Glouckova [52] concluent dans le même sens : ces auteurs réalisent l'infection typhique des lapins en leur injectant les bacilles dans les glandes lymphatiques sous-maxillaires ; ils réalisent ainsi une maladie d'une durée d'une semaine, et qui s'accompagne du passage de microbes dans le sang pendant deux à quatre jours. Appliquant leur procédé intradermique déjà utilisé chez l'homme, ils constatent que la réaction est positive dans 50 % des cas ; elle apparaît vers le 3^e ou 4^e jour et disparaît en 10 jours environ ; chez un seul animal elle

s'est maintenue jusqu'au 20^e jour. Les expérimentateurs insistent en plus sur la nécessité, pour obtenir une réaction positive, d'inoculer dans la peau de l'oreille une dose de « toxine » supérieure à celle qui est utilisée chez les typhiques. En somme, l'état allergique est plus difficile à mettre en évidence chez le lapin qui vis-à-vis d'une infection dont il subit un moindre dommage que l'homme, se sensibilise à un moindre degré.

Le travail des auteurs précédents est, à n'en pas douter, le plus important sur la question, étant donné qu'il porte sur un lot de 60 lapins.

Nous avons, parallèlement à ces auteurs, poursuivi des recherches dans le même sens et qui nous ont donné des résultats très superposables. Comme antigène, nous avons utilisé soit un-extrait de globulines dilué au 1/4 et inoculé à la dose de 1/10 de cc., soit un extrait de protéines brutes dilué au 1/10 et injecté aux mêmes doses. Les injections étaient pratiquées dans la région du flanc, après épilation, sans rasage. La lecture des résultats doit être faite au bout de 24 et de 48 heures : comme chez l'homme, c'est en effet assez tardivement que la réaction atteint toute son ampleur. Elle se caractérise par une rougeur papuleuse qui s'étend à distance du point d'inoculation et envahit même les zones non épilées.

Voici le résultat de quelques expériences.

Lapins A, 56, 60, 61, vaccinés du 6 août au 21 août par injection dans les veines de protéines extraites du bacille d'Eberth et digérées par la trypsine. Le 7 septembre, ces animaux reçoivent dans les veines 1 cc., 5 d'une culture vi-

rulente. Ils résistent après avoir présenté un certain degré d'amaigrissement. Huit jours plus tard ces trois lapins offrent une intradermo-réaction très accusée. Eprouvés le 17 novembre, deux d'entre eux ne manifestaient plus aucune intolérance vis-à-vis de l'antigène typhique, et la réaction, réduite à un simple érythème, était semblable à celle qui survient chez les animaux neufs. Un seul avait conservé l'état allergique.

Il nous paraît inutile de multiplier ces exemples : ils ne diffèrent en rien de ceux des auteurs précédents. Tout au plus estimons-nous que la proportion de 50 % qu'ils donnent est certainement trop faible et que, si on utilise des produits d'une haute valeur antigénique, le nombre des animaux qui, inoculés avec des bacilles vivants, sont capables d'acquérir l'état allergique, est notablement plus élevé.

Ces réactions allergiques, dont on vient de voir la fréquence chez l'animal, résultent-elles d'un conflit antigène-anticorps ? Nous avons déjà eu l'occasion d'indiquer qu'en l'état actuel de nos connaissances, il est très difficile de l'affirmer à l'aide d'expériences pratiquées *in vitro* et *in vivo*. L'inoculation cutanée à un animal neuf d'un mélange d'antigène typhique et de sérum de lapin immunisé et en état d'allergie, ne détermine aucune réaction nette. Cet état d'hypersensibilité ne paraît donc pas pouvoir être attribué à l'existence d'une lysine contenue dans le sérum. Nous devons ajouter que Gay et Claypole [23] auraient cependant réussi à transmettre à l'animal l'hypersensibilité passive. Ces auteurs injectent à un lapin neuf du sang d'un lapin immunisé

et réagissant fortement à la « typhoïdine » ; une inoculation de « typhoïdine » chez l'animal ainsi préparé détermine *in loco* une réaction inflammatoire appréciable, qui, bien entendu, fait défaut chez les témoins. Dans une deuxième série d'expériences, Gay et Claypole saignent un animal immunisé, et conséquemment en état d'allergie, puis lui transfusent du sang de lapin normal ; ils constatent dans ces conditions que la réaction à la « typhoïdine » s'affaiblit considérablement.

Ces expériences laisseraient supposer l'intervention d'un facteur humoral dans le déterminisme des phénomènes allergiques. Toutefois les auteurs estiment qu'on ne doit pas conclure des recherches faites sur le lapin à la nature des anticorps qui, chez l'homme convalescent de typhoïde et immunisé contre l'infection, le rendraient intolérant vis-à-vis de l'antigène typhique.

Un dernier point que nous tenons à mettre en lumière est la possibilité, par injection de bacilles tués et même par ingestion de microbes, suivant le procédé de Besredka, de créer chez le lapin un état allergique. Ces constatations nous semblent très importantes parce qu'elles établissent que, même soumis à l'action des sucs digestifs, l'antigène typhique parvient encore à impressionner l'économie. Pénétrant dans la circulation à l'état de produits très dégradés qui sont incapables d'entraîner la production d'anticorps, ils peuvent encore susciter cet état réactionnel particulier que vient mettre en évidence l'injection intradermique d'antigène. L'absence d'anticorps dans le sérum ne serait donc pas suffisante pour établir, comme le pense Besredka, que

l'immunité acquise est de caractère strictement local.

Bornons-nous à rapporter quelques protocoles justificatifs.

Lapin A-71, reçoit le 19 octobre à jeun un mélange de 5 cc. de bile et d'une émulsion de 25 milliards de bacilles typhiques tués. Le 24, intradermo-réaction négative. Le 26, nouvelle ingestion de microbes biliés. Le 2 novembre, intradermo-réaction positive alors que le sérum se montre dépourvu d'agglutinines et que la réaction de fixation est négative.

Lapin A-72, reçoit le 20 octobre à jeun un repas composé de 25 milliards de bacilles typhiques tués et de 5 cc. de bile. Le 25, intradermo-réaction faible. Le 26 nouvelle ingestion de microbes biliés. Le 2 novembre, intradermo-réaction franchement positive. Un séro-diagnostic pratiqué à cette date est positif seulement au 1/20 pour le bacille d'Eberth ; la réaction de Bordet-Gengou est négative.

Inutile d'ajouter que l'inoculation d'épreuve avec des bacilles vivants vient considérablement renforcer l'état allergique.

Nos recherches, qui ont jusqu'alors porté sur 14 animaux, établissent que, dans 50 % des cas environ, l'ingestion de bacilles biliés crée cet état de sensibilisation. C'est à peu près la proportion de succès que l'on observe chez les animaux qui reçoivent des microbes morts, dans les veines.

Sans nous laisser ici entraîner à des considérations qui dépasseraient la portée de ce chapitre, nous avons tenu à communiquer les premiers résultats acquis. Leur intérêt, on le voit, dépasse de beaucoup le pro-

blème de l'allergie typhique expérimentale (qui doit être résolu par l'affirmative), car les faits rapportés ne tendent à rien moins qu'à remettre en question le caractère général de l'immunité que confèrent les vaccins absorbés par voie digestive.

CHAPITRE IV

DU ROLE DE L'ÉTAT ALLERGIQUE DANS LA PRODUCTION DE CERTAINS SYMPTÔMES MORBIDES AU COURS DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

Nous avons étudié jusqu'ici les manifestations locales et générales de l'allergie; que l'on peut mettre en évidence chez les typhiques par l'injection de l'antigène homologue. Ces phénomènes de sensibilisation, qu'il est si aisé de provoquer dans la grande majorité des cas, ne pourraient-ils être déterminés, en quelque sorte spontanément, par le jeu de l'infection elle-même et occasionner certains symptômes dont le mécanisme a jusqu'ici été mal élucidé?

Si on tient compte en effet : 1° de la fréquence avec laquelle les sujets réagissent dès les premiers jours de la maladie vis-à-vis de l'antigène spécifique; 2° de la durée relativement longue de l'affection; 3° de la dissémination des bacilles et de la multiplicité des foyers; 4° des lyses microbiennes qui s'effectuent particulière-

ment dans le torrent circulatoire et dans la rate, libérant ainsi l'antigène microbien, on voit *a priori* que toutes les conditions sont remplies pour que se produise une telle éventualité. Et pourtant, il faut reconnaître qu'à l'analyse, il est encore bien difficile d'apprécier ce qui, dans un symptôme donné, ressort à l'action des germes vivants ou de leurs toxines et ce qui appartient à une manifestation d'intolérance de l'organisme, vis-à-vis des produits de désintégration des bacilles.

Cette dernière interprétation mérite cependant d'être envisagée et discutée à propos des trois symptômes suivants :

1° les taches rosées lenticulaires ;

2° la splénomégalie ;

3° les grands accès fébriles à type paludéen qui surviennent principalement au moment de la convalescence.

I. — Taches rosées lenticulaires

C'est à Chauffard et Troisier [21] que revient le mérite d'avoir les premiers soulevé l'hypothèse de la nature allergique des taches rosées. Lors de l'inoculation d'une « toxine typhique » diluée, ces auteurs avaient été frappés de la similitude entre les réactions obtenues et l'éruption de taches lenticulaires, au point même que leur communication porte comme titre : « Reproduction expérimentale des taches rosées lenticulaires ». Ils ajoutaient dans leur mémoire : « Il est probable que la variabilité des réactions lenticulaires spontanées ou provoquées chez les typhiques est en rapport avec des

états différents de sensibilisation anaphylactique de l'organisme ». On remarquera que, si suggestive que soit l'interprétation donnée par Chauffard et Troisier de la nature des taches rosées lenticulaires, elle reste muette sur le mécanisme de leur production.

La pratique journalière des hémocultures, en montrant l'importance de la bactériémie typhique, amenait dans le même temps nombre d'auteurs à considérer que ce symptôme était en rapport avec l'élimination des germes au niveau de la peau et avec leur végétation dans les capillaires dermiques. La preuve en fut donnée le jour où la culture des taches rosées mit en évidence la présence dans l'élément cutané, du bacille d'Eberth. Fallait-il donc, et contrairement à la doctrine précédente, ne voir dans la tache rosée que l'équivalent des manifestations cutanées observées au cours de toutes les septicémies et consécutives, comme on le sait, à la simple multiplication des microbes *in situ* ?

Une conception mixte, rapprochant les deux thèses précédentes, a été récemment développée par V. de Lavergne [30]. Cet auteur fait remarquer que, comme l'ont vu tous les cliniciens, les taches rosées représentent un signe relativement tardif et qu'elles ne surviennent jamais avant le cinquième jour de la maladie. (Louis). Leur apparition, contemporaine de la splénomégalie et des lésions intestinales, est bien postérieure au début de la septicémie. Le simple dépôt de bacilles dans les capillaires dermiques, qui s'est accompli à la faveur de la septicémie, est donc insuffisant à déterminer la lésion cutanée. Celle-ci n'apparaîtrait qu'au mo-

ment où l'état d'allergie s'installe. Sensibilisée vis-à-vis de l'antigène typhique, la peau va désormais réagir par la survenue d'un trouble vaso-moteur autour des bacilles qui s'y trouvent inclus, tout comme elle le ferait, si une injection minime d'antigène microbien était pratiquée au niveau du derme et à cette date. On ne peut dès lors s'étonner de la durée éphémère de la tache rosée lenticulaire, car la réaction vaso-motrice, qui la constitue, ne saurait se prolonger au delà de celle que provoque l'inoculation intradermique d'antigène.

Il est un argument qu'on peut opposer à la thèse de de Lavergne. Point n'est besoin de rappeler le caractère vraiment spécifique de la tache rosée. Tous les cliniciens s'accordent à reconnaître qu'elle est constituée par un élément congestif, habituellement maculeux, et dont les dimensions atteignent au plus 2 à 3 mm. de diamètre. L'apparition d'éléments papuleux ou d'un diamètre supérieur (4 ou 5 mm.) constitue une exception. Si les taches rosées sont sujettes à de grandes variations dans leur nombre (1) il n'en est pas de même de leurs caractères objectifs. Or cette constatation journalière va immédiatement à l'encontre de l'interprétation proposée. On a vu en effet combien l'état allergique des malades diffère d'une observation

(1) Nous pensons pour notre part que les variations de nombre des taches rosées se trouvent libées bien moins à l'intensité de la septicémie qu'aux conditions physiques qui favorisent l'arrêt ou la précipitation des microbes dans les capillaires du derme ; à ce point de vue, le développement rapide et abondant d'agglutinines dans le plasma, facilitant l'agglomération des microbes circulants, favorise leur production, comme nous avons eü l'occasion de le vérifier à plusieurs reprises.

à l'autre, au point même que chez certains sujets toute sensibilisation spécifique fait défaut. Comment concilier ces variations avec la régularité de l'éruption typhoïdique, et admettre que des réactions vaso-motrices similaires puissent être déclanchées par la présence des germes dans la peau, alors que l'intolérance antigénique, dont elles seraient la marque, est très inégale suivant les sujets ? Il y a là une antinomie qui ne saurait échapper.

Il est possible que certaines éruptions, anormales par leur intensité, doivent ce caractère à une hypersensibilité très accusée des malades vis-à-vis de l'antigène microbien représenté par les bacilles contenus dans le derme. Cette hypothèse demanderait d'ailleurs aujourd'hui à être vérifiée par la pratique simultanée des intradermo-réactions. Fût-elle démontrée, elle expliquerait, tout au plus, la survenue des éruptions atypiques. Hormis cette réserve (et qui n'intéresserait d'ailleurs que des cas exceptionnels), nous ne pensons pas que la tache rosée lenticulaire soit une manifestation d'un état allergique. Son apparition à une période relativement avancée de la phase bactériémique peut s'expliquer, en dehors de tout phénomène de sensibilisation, soit parce qu'à ce stade le nombre des microbes véhiculés par le sang est plus élevé qu'au début, soit surtout parce que *les agglutinines commencent à apparaître et que les germes agglutinés dans le plasma forment des amas qui sont plus aisément retenus dans les capillaires.* L'argument essentiel invoqué par de Lavergne tomberait dès lors et la survenue des taches lenticulaires, au

moment où s'installe l'état allergique, représenterait une simple correspondance dans le temps de deux phénomènes indépendants l'un de l'autre.

Nous nous croyons d'autant moins autorisé à ne voir dans la tache rosée qu'une simple réaction vaso-motrice autour de bacilles inclus dans le derme, que les travaux les mieux suivis sur la question ont bien montré que l'élément cutané n'est pas constitué par une simple hyperhémie, mais présente une structure beaucoup plus complexe. Poehlmann [53-54] à qui nous devons une étude très approfondie du sujet, va même jusqu'à ranger la tache rosée dans le cadre des « érythèmes exsudatifs ». Cet auteur a bien montré, d'une part l'apparition précoce des lésions dégénératives portant sur les cellules épidermiques, et d'autre part, l'importance des réactions inflammatoires strictement limitées à la partie superficielle du chorion, et constituées par une émigration de lymphocytes, de polyblastes, d'histiocytes et de plasmazellen. Poehlmann insiste particulièrement sur la prédominance des histiocytes dans le tissu de granulation et estime que cette formule histologique, qui se retrouve dans les autres foyers infectieux au cours de la fièvre typhoïde aurait une valeur spécifique.

Si nous insistons sur ces quelques détails, c'est pour bien montrer la complexité de structure de la tache rosée dans laquelle les phénomènes congestifs sont loin de représenter l'élément dominant. Mieux qu'une simple « réaction » vaso-motrice d'ordre allergique, la tache rosée se montre constituée par une « lésion » inflam-

matoire, véritable granulome, et qui aboutit rapidement à la destruction des bacilles qui furent déposés à son niveau. Point n'est besoin de faire remarquer en effet qu'au cours des septicémies les plus diverses, méningococcique, staphylococcique, pyocyanique et plus rarement pneumococcique ou streptococcique, les déterminations cutanées aboutissent en général à la suppuration et en raison même du développement des germes *in situ*. L'absence d'une telle éventualité au cours de la fièvre typhoïde montre la valeur de la défense organisée par les histiocytes, et c'est sans doute à son efficacité que doit être rapportée la disparition rapide de la tache rosée.

2° Splénomégalie

Il pourra sembler au premier abord singulier d'envisager la splénomégalie parmi les manifestations de l'allergie typhique. Il semblerait que la tuméfaction de la rate, contemporaine de la période septicémique, soit uniquement due à la pullulation des microbes qui y végètent, et que mirent jadis en valeur les ponctions pratiquées à son niveau. Mais, à vrai dire, on ne saurait oublier que, si la présence de germes dans le parenchyme splénique est constante et peut même expliquer l'apparition des rechutes, le nombre des microbes, qui y sont inclus, est faible, à en juger du moins par les examens histologiques. Cette hypertrophie splénique, sans rapport avec le degré d'infestation, laisse entendre qu'interviennent d'autres facteurs propres à l'assurer.

En premier lieu doit être mis en lumière le rôle joué par l'endotoxine typhique. Nos expériences, confirmatives de celles de V. Balthazard [55], montrent, comme il est mentionné plus haut, que la splénomégalie est, chez le cobaye, l'une des lésions les plus précoces et les plus accusées que détermine ce poison. Or, si l'on tient compte que la rate est un lieu de destruction microbienne, on peut admettre que l'endotoxine libérée par la désintégration des germes va exercer son influence nocive sur place et provoquer l'hypertrophie de cet organe. Cette action locale se trouvera encore renforcée par l'apport, grâce au sang circulant, des produits toxiques issus de la lyse microbienne qui s'opère dans les différents tissus ou même dans le plasma.

Ainsi donc : présence constante des bacilles typhiques dans la rate, nocivité de l'endotoxine, tels sont les facteurs, dont la conjugaison, selon l'opinion classique, occasionnerait la splénomégalie.

Nous pensons que, sans diminuer leur importance, il y a également lieu de faire intervenir un état de sensibilisation du parenchyme splénique vis-à-vis de l'antigène typhique, et capable d'en accroître la réaction. Faute de preuves expérimentales, cette suggestion paraîtrait bien hasardeuse ; on ne manquera pas en effet de critiquer la prétention de dissocier, dans une lésion imputable à des produits de lyse microbienne, ce qui reviendrait aux poisons libérés, et ce qui, indépendamment de toute propriété toxique, relèverait d'une simple action antigénique. Il est bien évident qu'à n'envisager

que l'évolution d'une dothiéntérie livrée à elle-même, une telle discrimination eut été illusoire. Elle est devenue possible du jour où, pour modifier l'évolution de la typhoïde, de nombreux médecins ont eu l'idée d'introduire sous la peau du malade des vaccins microbiens rendus atoxiques, autrement dit de pratiquer « l'antigénothérapie ».

Or différents cliniciens ont pu se rendre compte que le simple apport de l'antigène microbien était susceptible d'accroître encore l'hypertrophie splénique. Nous n'en voulons ici pour preuve que les recherches de Vincent [36] dont les résultats ont été suffisamment constants pour servir de base à une méthode de diagnostic. Cet auteur, ayant eu l'idée d'injecter à des typhiques un autolysat de bacilles typhiques vivants, stérilisé par addition d'éther, constata dans 94% des cas une augmentation de volume de la rate de 1 à 2 centimètres dans les deux diamètres, et même dans 35% des cas une hypertrophie du foie. Chez les sujets sains, aucune réaction semblable ne fut observée. Au cours des paratyphoïdes B, l'inoculation d'un autolysat de bacilles paratyphiques B, engendre une augmentation de la rate, en général moins marquée qu'à la suite de l'injection de l'autolysat typhique dans la typhoïde. F. Rathery et Michel [37] ont fait les mêmes constatations et noté que l'hypertrophie splénique est plus accentuée après la deuxième ou la troisième injection qu'après la première, ce qui serait plutôt en rapport avec la dose d'antigène injectée. D'où la conclusion de Vincent qu'« à l'incitation spécifique, la

rate répond par une hypertrophie également spécifique ».

A la lumière de ces constatations, il apparaît donc que la rate chez les dothiéntériques, est susceptible de réagir vis-à-vis des protéines constitutives du bacille auxquelles est dévolue la fonction antigénique. Le fait que, dans l'épreuve de Vincent, la rate pourtant si sensible à l'endotoxine typhique, ne s'hypertrophie pas chez un sujet sain, établit qu'une action purement toxique ne saurait expliquer l'accroissement de la splénomégalie qu'elle engendre chez les dothiéntériques. C'est en raison de la sensibilisation acquise au cours de l'infection, que cet organe, indifférent à l'état normal, va réagir par une brusque poussée congestive qui en augmente la fluxion. Or ce processus, provoqué artificiellement par le médecin dans un but diagnostique (spléno-diagnostic), ou curatif (vaccinothérapie), est réalisé spontanément par l'infection typhique elle-même avec une moindre intensité, il est vrai, quand la destruction des microbes dans l'organisme met en jeu une certaine quantité d'antigène.

Ainsi, et sans pouvoir, dans un cas donné, apprécier leur importance respective, il apparaît que des causes diverses contribuent à déterminer la splénomégalie des typhiques. A côté des lésions imputables à la végétabilité du microbe *in situ* et à ses toxines, intervient la réaction spéciale de l'organisme, capable d'accroître, tout au moins passagèrement, la fluxion de l'organe. Et à cet égard, les constatations faites à l'autopsie des typhiques sont assez suggestives, qui montrent la fré-

quence avec laquelle s'associent les altérations dégénératives et l'intense congestion des corpuscules et de la pulpe.

3° Les grands accès fébriles pseudo-palustres de la défervescence

L'attention des cliniciens a été attirée depuis longtemps par l'allure très spéciale de la défervescence chez certains typhiques. Au moment où la T° commence à décliner, parfois au stade amphibole, plus rarement au début de la convalescence, on voit une évolution, qui semblait régulière, brusquement interrompue par la survenue de grands thermiques. Ceux-ci se caractérisent comme les accès palustres, par la triade symptomatique classique : frissons, T° à 40° ou 41°, sueurs. Ils se répètent à des intervalles très irréguliers pendant un ou plusieurs septenaires et disparaissent spontanément.

De tels accidents mentionnés par Jaccoud [58] dès 1883, ont fait, neuf ans plus tard, l'objet d'un travail remarquable de Bouveret [59]. et d'une publication de Frenkel [61]. Jacquemin [60] en 1896 leur a consacré sa thèse. Ultérieurement Potain [62] puis Caussade avec ses élèves Pourtié [63] et Le Rasle [64] en ont donné d'excellentes descriptions.

La particularité la plus remarquable de ces accès fébriles, et qui rend encore si obscure leur pathogénie, tient en l'absence de tout symptôme anormal surajouté.

Non seulement l'état général se maintient satisfaisant et la diurèse normale, mais encore l'examen somatique du malade ne met en évidence aucun trouble viscéral, En particulier, on ne constate, ni l'existence de foyers de suppuration ni complications cardio-vasculaire ou intestinale.

A l'occasion d'une observation d'endocardite typhique qui ne se traduit, durant les premiers jours de son évolution, que par de brusques ascensions thermiques accompagnées de frissons, Lemierre, P. N. Deschamps et E. Bernard [65] se sont demandé si les accès pseudo-palustres auxquels nous faisons allusion, ne pouvaient être mis sur le compte d'une endocardite fruste et curable. Cette hypothèse, que les auteurs se contentent d'ailleurs simplement d'indiquer, nous paraît difficilement acceptable, étant donné que tous les cas rapportés jusqu'alors se sont terminés par la guérison, et ne s'accompagnèrent ni d'altération de l'état général, ni de détermination secondaire, et que, comme nous venons de le mentionner, aucun symptôme stéthoscopique n'a jamais été perçu. On concevrait mal par ailleurs qu'une endocardite, capable de déterminer à son début des accidents aussi bruyants, tournât brusquement court sans laisser la moindre séquelle, alors que les déterminations du bacille typhique sur l'endocarde comportent d'ordinaire une telle gravité.

Toute interprétation pathogénique des accès pseudo-palustres doit nécessairement tenir compte de leur brutalité d'apparition, de leur coexistence avec la conservation parfaite de l'état général, de l'absence enfin de tout

ym ptôme objectif indiquant l'évolution d'un foyer de grande importance. Par ailleurs, la soudaineté des accès, leur brièveté, la similitude de leur symptomatologie avec les phénomènes de choc observés en clinique, laissent entrevoir qu'ils résultent d'un brusque déséquilibre du milieu sanguin.

Sous quelles influences une telle perturbation se produit-elle ? On pourrait au premier abord incriminer une reprise de l'infection amenant à nouveau le bacille d'Eberth à pénétrer dans la circulation. Il est regrettable que les observations, la plupart antérieures à la période où s'est généralisée la pratique des hémocultures, ne permettent pas d'une façon définitive de conclure à l'absence de toute contamination du milieu sanguin. Mais celle-ci paraît néanmoins infiniment peu probable. L'expérience journalière ne montre-t-elle pas en effet que l'infection du sang par le bacille d'Eberth au début de la maladie ou lors d'une rechute, s'accompagne d'une ascension thermique lentement progressive et de signes associés. Des décharges microbiennes dans le torrent circulatoire, capables d'occasionner une symptomatologie de choc aussi accusée, nécessiteraient l'irruption d'une grande quantité de germes, que viennent immédiatement démentir la conservation de l'état général, l'inexistence de tout signe d'invasion ou d'élimination microbienne, l'absence enfin de toute reprise de l'infection typique.

Toutes ces raisons nous semblent suffisantes à éliminer l'hypothèse de la pénétration au cours des accès fébriles de *l'antigène microbien à l'état vivant*. Mais pour

déterminer la symptomatologie de choc, point n'est besoin, il va sans dire, que l'antigène pénètre sous cette forme dans le torrent circulatoire. Il suffit qu'à un moment donné, les produits de lyse, à l'état colloïdal, envahissent le milieu plasmatique. La preuve expérimentale a été donnée plus haut, lorsque nous avons montré les réactions obtenues chez les typhiques par l'inoculation de protéines extraites de bacilles d'Eberth. Nous avons établi que chez de tels malades, l'injection intramusculaire de ces protéines occasionne une montée thermique qui survient 6 à 8 heures après, atteint 39° ou 40°, s'accompagne souvent de frissons et cède le lendemain ou le surlendemain. Les phénomènes eussent été encore beaucoup plus violents ou, pour atteindre la même intensité, eussent nécessité des doses infimes d'antigène, si l'inoculation avait été pratiquée par voie intraveineuse. C'est que, en raison précisément de l'état d'allergie qu'ils ont contracté au cours de l'infection, les typhiques sont devenus intolérants vis-à-vis de quantités minimales d'antigène, en tout cas insuffisantes chez un sujet sain pour engendrer une réaction appréciable.

Il est impossible de ne pas être frappé par les analogies qui relient les symptômes expérimentaux précédents aux accès pseudo-palustres observés en clinique : même brusquerie d'apparition, même durée approximative, même évolution, même restauration, sitôt l'accès passé, de l'état général. Aussi pensons-nous que la pathogénie dans les deux cas est identique. Nous croyons que, chez certains malades hypersensibilisés,

peuvent subsister, et alors même que la convalescence s'affirme, des foyers très limités dans un organe profond, et en tout cas en connexion intime avec le torrent circulatoire. Au moment où, par un dernier effort expulsif, l'organisme détruit les microbes qu'il héberge encore, une certaine quantité d'*antigène à l'état colloïdal* pénètre dans le milieu plasmatique. De là, la symptomatologie si spéciale que nous avons rappelée, véritable manifestation d'allergie, telle qu'on peut la reproduire expérimentalement ; de là, les reprises plus ou moins nombreuses des accès palustres, selon le nombre des foyers infectieux ; de là enfin, leur évolution constamment favorable, puisque, loin d'indiquer l'existence d'une lésion en évolution, ils traduisent au contraire la réponse de l'organisme vis-à-vis d'une destruction de germes qui s'est brusquement opérée. Rien d'étonnant dès lors que l'examen clinique reste muet et ne puisse mettre en évidence aucune manifestation infectieuse, qu'*a priori*, on eût été en droit d'attendre.

Ainsi l'étude des accès pseudo-palustres de la défervescence apparaît-elle extrêmement attachante, parce qu'elle jette un jour nouveau sur la physiopathologie de l'infection éberthienne. Etudiant la septicémie typhique, les auteurs se sont jusqu'ici surtout attachés à mettre en évidence la contamination du milieu sanguin par les microbes vivants. Sans doute celle-ci rend-elle compte des déterminations multiples de la maladie et de sa symptomatologie variée. Mais encore ne saurait-on oublier que, parallèlement aux décharges bactériennes dans le torrent circulatoire, les foyers infec-

tieux y laissent pénétrer des produits de lyse. Durant une partie de l'évolution morbide, ces deux processus se trouvent associés, à tel point qu'il serait illusoire de démêler dans la symptomatologie ce qui appartient à l'un ou à l'autre. L'histoire des accès pseudo-palustres vient montrer qu'à la défervescence, une dissociation est susceptible de s'opérer et que le milieu sanguin peut être envahi, non plus par les microbes vivants, mais par leur antigène à l'état non figuré. Simple phénomène d'ordre toxique qui s'oppose aux phénomènes infectieux ou toxi-infectieux du début.

La thèse, que nous défendons sur la nature des accès pseudo-palustres, ne saurait prétendre à la priorité, puisqu'elle a été déjà parfaitement exposée par Bouveret dans le travail cité plus haut. On en jugera par le passage suivant :

« Sans doute un violent frisson indique très généralement qu'une substance toxique et pyrétogène a brusquement pénétré dans la circulation sanguine. Mais je suis convaincu que, dans les cas que j'étudie, cette substance procède de l'infection dothiéntérique elle-même, non d'une infection sépticémique secondaire... »

« Les follicules lymphatiques de l'intestin, les ganglions mésentériques et la rate paraissent être les principaux foyers où pullule l'agent virulent de la dothiéntérie. Dans ces foyers sont élaborés les principes toxiques et pyrétogènes dont la pénétration dans le sang produit les symptômes propres à l'infec-

« tion typhique. Dans la majorité des cas, ces foyers se
« tarissent progressivement. De là, diminution progres-
« sive de la fièvre et des autres symptômes. Il n'est
« pas invraisemblable que cette marche régulière de la
« défervescence puisse être troublée par l'irruption
« brusque dans le sang d'une dose de principes toxiques
« et pyrétogènes, destinés à une élimination plus lente
« et plus progressive... »

A cette conception de Bouveret ajoutons la notion d'une hypersensibilité acquise par le malade, et qui accentue son intolérance vis-à-vis des produits toxiques émanés des foyers infectieux, et l'on reconnaîtra que, depuis trente ans, la solution du problème n'a ni progressé, ni varié de sens.

CHAPITRE V

ALLERGIE ET LÉSIONS INTESTINALES

Comme on vient de le voir dans le chapitre précédent, on observe, de temps à autre, chez certains malades, des symptômes qui, à notre sens, peuvent être interprétés comme l'expression clinique de phénomènes d'allergie. Ne serait-il pas possible de rapporter également à une action de sensibilisation les lésions intestinales si spéciales à l'infection typhique humaine, et constituées par l'ulcération des plaques de Peyer ? C'est l'effort qu'a tenté V. de Lavergne dans différentes publications [50-66] et dans son récent article du *Traité de Médecine* fait en collaboration avec Ribierre [67]. Il était indiqué, pour en apprécier l'exactitude, de confronter cette manière de voir avec les résultats des recherches qui viennent d'être rapportées.

Point n'est besoin de rappeler les vicissitudes par lesquelles a passé la question pathogénique de la fièvre typhoïde. L'ancienne conception ne voyait, on le sait, dans la dothiéntérie qu'une maladie strictement in-

testinale : les bacilles ingérés se multiplient au niveau des formations lymphoïdes de l'intestin et déterminent les symptômes cardinaux de l'infection.

Vint la pratique des hémocultures : en établissant la présence de bacilles typhiques dans le sang, dès les premiers jours de la maladie, elle servit de base à la conception qui ne voit dans la typhoïde qu'une septicémie, suivie de déterminations intestinales. Les bacilles ingérés pénètrent dans les capillaires, puis dans le torrent circulatoire où ils se multiplient, engendrant ainsi les symptômes généraux de l'infection. Du milieu plasmatique, les germes essaient dans les différents organes, mais surtout dans les formations lymphoïdes : c'est à cette période que correspond l'hypertrophie de la rate, des plaques de Peyer, des follicules clos et des ganglions mésentériques.

L'insuffisance de cette doctrine encore classique ne devait pas échapper à de Lavergne. Elle est, en premier lieu, incapable d'expliquer comment les bacilles, ayant franchi la muqueuse intestinale, ne déterminent pas de lésions locales lors de ce premier contact. En second lieu, elle est en contradiction avec le résultat des hémocultures pratiquées sur milieux solides, qui montrent que les germes véhiculés dans le sang des typhiques sont en nombre très restreint (quelques unités par cc.). Il n'y a pas multiplication de microbes dans le milieu plasmatique mais simple émigration ; les germes au fur et à mesure de leur déversement dans le torrent circulatoire, subissent l'effet de forces antagonistes qui les détruisent rapidement et les éliminent. Leur présence à

l'état permanent ne peut donc s'expliquer que par l'existence de décharges incessantes venant d'un foyer, dont la conception précédente ne rend pas compte.

Pour combler cette double lacune, V. de Lavergne [68] reprend l'étude de la période d'incubation de la fièvre typhoïde que nous résumerons à grands traits.

L'auteur développe d'abord les résultats de son expérimentation chez les lapins. Il montre l'impossibilité de déceler dans l'intestin du lapin les bacilles d'Eberth ingérés quelques heures ou quelques jours auparavant, alors qu'on les retrouve facilement chez les mêmes animaux dont la vésicule est infectée ou qui ont reçu les germes directement par voie veineuse. On peut donc admettre que les bacilles d'Eberth ont été absorbés par l'intestin : captés par les globules blancs, ils sont entraînés vers les organes lymphoïdes, chylifères et ganglions mésentériques. Mais un fait essentiel est à souligner, c'est qu'aucune réaction inflammatoire ne traduit leur passage : le ganglion coeliaque apparaît toujours indemne chez les animaux mis en expérience. Les bacilles ne sont pas retenus dans les organes lymphoïdes où nulle trace de leur exode ne persiste ; très vite ils sont véhiculés par la lymphe dans le sang et « déterminent une septicémie discrète, passagère, bactériologique ».

Il en va tout autrement chez l'homme. Ici les bacilles ingérés passent aussi directement dans les organes lymphoïdes, mais ceux-ci ne restent pas indifférents à l'agression microbienne. Une réaction inflammatoire traduit l'incursion des germes dans le système lymph-

tique. Les plaques de Peyer et les follicules clos ne sont pas ulcérés, ni même tuméfiés, mais les ganglions mésentériques sont très hypertrophiés. C'est cette adénopathie solitaire, sans lésions intestinales, qui est la caractéristique anatomique de la période d'incubation. Louis dans ses recherches sur la fièvre typhoïde avait déjà bien vu cette hypertrophie ganglionnaire et souligné le contraste entre la réaction lymphoïde et l'intégrité de la muqueuse intestinale. Mêmes constatations ultérieures de Siredey. La réaction inflammatoire ganglionnaire relierait dans leur progression les bacilles qui, se multipliant *in situ* comme dans la rate, gagneraient de proche en proche le milieu sanguin. De là l'apparition d'une septicémie discrète qu'ont mise en évidence des hémocultures pratiquées chez des sujets encore sains en milieu épidémique. Cette septicémie augmente progressivement de densité au moment où la fièvre typhoïde se déclare.

Ainsi la période d'incubation de la fièvre typhoïde consisterait en un envahissement de la chaîne ganglionnaire mésentérique qui représente le foyer d'où les germes se déverseraient d'une façon continue dans la circulation.

Que deviennent alors les bacilles qui ont ainsi pénétré dans le milieu sanguin ? Ils sont déposés dans les différents organes, en particulier dans la rate où ils se multiplient, puis éliminés par les principaux émonctoires, les reins et le foie. Or on sait combien la bile constitue un milieu favorable au développement du bacille d'Eberth. Par l'intermédiaire des voies biliaires, les microbes vont faire retour à l'intestin et pénétrer

dans les organes lymphoïdes, recommençant ainsi le cycle qui vient d'être décrit.

Ce retour des bacilles à l'intestin, amenant une surinfection, s'opère en moyenne du 15^e au 20^e jour après l'ingestion.

Or durant cette période d'incubation, l'organisme, imprégné par l'antigène typhique, a progressivement acquis l'état d'allergie. Cette sensibilisation va se traduire par une réaction particulière des formations lymphoïdes de la muqueuse intestinale. « Dès lors celles-ci « ne réagiront plus par la banale hypertrophie, elles ne « réagiront pas encore par le pus, comme il arrivera « plus tard à la convalescence (Widal) mais suivant le « mode spécial de l'escharification, signature des lésions « de réinfection. Cédons à l'analogie : l'ulcération des « plaques de Peyer représente le « phénomène de Koch » « de l'infection typhique ».

A l'appui de cette thèse qui ne voit dans l'ulcération de la plaque de Peyer qu'un phénomène de surinfection dans un organisme en état d'allergie, de Lavergne invoque les constatations faites au cours des typhoïdes congénitales ou extra-intestinales. On sait que dans de telles observations l'ulcération des plaques de Peyer fait défaut. Or précisément l'infection ne se produit pas ici par voie intestinale ; elle a lieu soit par la veine ombilicale, soit par une plaie utérine ou même cutanée. La muqueuse ne subissant qu'un seul contact avec le bacille typhique et n'ayant pas été préalablement sensibilisée, reste indifférente durant toute la maladie et les symptômes intestinaux font défaut.

Le même motif expliquerait pour de Lavergne l'absence de lésions intestinales chez le lapin et le cobaye inoculés avec le bacille d'Eberth. Les germes introduits chez ces animaux *per os* pénètrent, comme on l'a vu, très rapidement dans la circulation sans provoquer de réaction des cellules de l'appareil lymphatique. « Il n'y a pas
« de sensibilisation des formations lymphoïdes intesti-
« nales par ce passage et toutes les tentatives faites pour
« provoquer ultérieurement des lésions allergiques au
« niveau de ces formations lymphoïdes par une nou-
« velle ingestion de bacilles, restent vaines ».

On voit donc que, pour l'auteur, il n'y a pas lieu d'attribuer au bacille d'Eberth un pouvoir toxique ou virulent spécifique. « S'il est l'agent de la fièvre typhoïde, « c'est à sa lente invasion, à son pouvoir de faire naître « l'allergie et à ce singulier jeu de bascule, d'aller et « retour dans l'intestin qu'il le doit ». Et accentuant encore sa thèse, de Lavergne ajoute : « Il n'y a pas d'es-
« pèce microbienne à qui, grâce à sa toxicité ou à une
« spécificité particulière de son protoplasma, soit ré-
« servé le pouvoir de faire de la fièvre typhoïde » [69].

La conception de de Lavergne a le mérite d'apporter une interprétation de points jusqu'alors restés obscurs dans la pathogénie de la fièvre typhoïde. Ni la découverte du bacille, ni la connaissance plus approfondie de ses caractères biologiques, n'étaient parvenues à rendre compte des différences fondamentales qui séparent les infections typhiques humaines et expérimentales. L'hypothèse précédente nous en donne la raison,

en montrant la part importante qui revient à l'organisme dans la production des lésions intestinales et des symptômes qui en découlent. Cet essai de physio-pathologie, dont on ne saurait nier le haut intérêt, soulève cependant différentes critiques que nous voudrions aborder ici :

1° On vient de voir que pour de Lavergne, l'ulcération de la plaque de Peyer est une lésion de surinfection survenant sur une muqueuse intestinale préalablement sensibilisée : l'auteur se base en effet sur la correspondance dans le temps entre l'apparition d'une ophtalmo ou d'une intradermo-réaction positive et les altérations intestinales si spéciales à la dothiéntérie. C'est dire par conséquent qu'il admet un parallélisme étroit entre les manifestations générales et tissulaires de l'allergie typhique. La meilleure preuve en est fournie par la phrase suivante, que nous empruntons à son article du *Traité de Médecine* : « ... il existe une anergie typhique dont les « causes et les effets sont les mêmes que ceux reconnus « pour d'autres états d'anergie. Dans ces cas d'anergie, « l'ulcération des plaques de Peyer fait défaut ».

Un tel parallélisme, s'il était constant, entraînerait définitivement la conviction. Mais malheureusement nos constatations personnelles, corroborées par celles de nombreux auteurs, le mettent en défaut. On a vu en effet plus haut que chez les sujets atteints de dothiéntérie grave, à forme ataxo-adrinamique, les intradermo-réactions, même pratiquées plusieurs jours avant la mort, se montrent à peu près constamment négatives. C'est là un exemple d'anergie qui doit être mis sur le compte de l'intoxication profonde de l'organisme et qui, d'ailleurs

est conforme à une loi de pathologie générale bien connue. Or quand ces malades viennent à succomber dans un délai plus ou moins bref, il est de règle de constater à l'autopsie la présence d'ulcérations intestinales extrêmement nombreuses. Si, comme le veut de Lavergne, la lésion de la plaque de Peyer est un phénomène d'ordre allergique, représentant par conséquent un processus réactionnel de l'économie devant le microbe infectant, comment expliquer son intensité chez des sujets dont toute aptitude à réagir était épuisée ? Bien plus, le fait que chez ces malades les intradermo-réactions aient affecté un caractère négatif oblige à admettre une sorte de dissociation entre les manifestations tissulaires et générales de l'allergie. Une telle interprétation irait à l'encontre de toutes les constatations expérimentales. Puisque l'auteur assimile l'ulcération de la plaque de Peyer à un phénomène de Koch, il eût été nécessaire de montrer auparavant que ce dernier pût être provoqué sur un organisme épuisé au point de ne plus pouvoir réagir vis-à-vis de la tuberculine.

Nous acceptons avec de Lavergne que certaines septicémies typhoïdiques pures et graves peuvent résulter d'un état d'anergie. Ceci admis, il n'en est pas moins vrai que des lésions intestinales particulièrement intenses s'observent chez des sujets incapables de la moindre réaction allergique. L'existence d'une sensibilisation tissulaire, indispensable pour permettre leur production, n'est dans ces cas rien moins que démontrée.

Opposons à ces constatations l'exemple des fièvres

typhoïdes bénignes : voici des sujets chez lesquels l'état d'allergie est constamment marqué ; or les lésions des plaques de Peyer sont évidemment ici beaucoup plus discrètes, et, selon toute vraisemblance n'atteignent même pas la phase ulcéralive (celle-ci, ne l'oublions pas, n'étant qu'une constatation d'autopsie). *Que conclure d'une telle opposition, sinon qu'il est impossible d'établir une correspondance entre l'état allergique et l'importance des lésions des plaques de Peyer, alors qu'il existe un rapport étroit entre l'état ulcéralif ou non de celles-ci et la virulence pour l'organisme du microbe infectant.*

2° Il est en effet une autre critique que nous pensons devoir formuler. La thèse que nous examinons aboutit, comme on l'a vu, à dénier toute spécificité aux bacilles du groupe typho-paratyphique et à ne reconnaître dans la fièvre typhoïde que le jeu du double passage des microbes, au niveau de la muqueuse intestinale. Il n'est plus tenu compte ni de leur entérotropisme, ni des poisons toxiques qu'ils élaborent, ni même de la « spécificité particulière de leur protoplasma ». Sur ce dernier point, nous arrêterions déjà de Lavergne, car l'état de sensibilisation locale et générale, auquel il fait jouer un si grand rôle dans la pathogénie de la dothiéntérie, n'est pas seulement lié au pouvoir réactionnel de l'économie, il dépend, selon toute vraisemblance, de la constitution physico-chimique de l'antigène microbien avec lequel l'organisme est aux prises. Pour n'en citer qu'un exemple, ne voit-on pas les infections méningococcique, gonococcique, si prolongées et si récidivantes qu'elles soient, ne déterminer qu'un état de sensibilisation très

faible ou même nul vis-à-vis de l'antigène correspondant, alors que les infections mélitococcique, chancrelleuse, ou typho-paratyphique même très atténuées, engendrent cet état dans des délais très brefs ? Il y a là des qualités particulières du protoplasma microbien qui, si obscures qu'elles soient actuellement, ne sauraient être systématiquement négligées.

Mais laissant de côté cette question encore pleine d'inconnues, il nous semble que l'auteur fait dans sa conception trop minime la part qui revient aux toxines des bacilles typho-paratyphiques. Sans doute, il n'est pas aisé, par les méthodes actuelles, d'extraire du bacille d'Eberth un poison extrêmement violent et dont l'activité soit comparable à celle des toxines tétanique ou même diphtérique. Néanmoins par la méthode de Besredka, il nous a été possible d'extraire de certains échantillons une endotoxine qui, par voie intracardiaque, tuait le cobaye en 24 à 48 heures à la dose de 1/8 de cc. Or à l'autopsie de ces animaux, il est de règle d'observer, comme mention en a été faite antérieurement, en plus d'une dégénérescence très accusée du foie et d'une hypertrophie considérable de la rate, des suffusions sanguines et parfois même de petites érosions microscopiques sur la muqueuse gastrique et intestinale. Bien plus, à l'aide d'une souche de bacilles typhiques dont la virulence est exaltée par passages en sacs de colloïdions, Sanarelli [70] a pu reproduire chez le cobaye des lésions intestinales comparables à certains égards à celles de la typhoïde. Les altérations consistent en « une congestion généralisée, parfois très intense, ac-

« compâgnée d'une sécrétion abondante de la muqueuse
« et d'une tuméfaction notable des plaques de Peyer qui
« se montrent fort grossies, congestionnées et quelque-
« fois avec des érosions superficielles ».

«... Il est clair que dans un processus morbide qui
« évolue si rapidement, comme celui que nous obtenons
« chez les animaux, on ne peut observer ces mêmes
« tuméfactions notables des plaques lymphatiques intes-
« tinales qui dans la fièvre typhoïde humaine sont tou-
« jours la conséquence d'un processus de plus longue
« durée. Cependant les plaques de Peyer se montrent
« plus ou moins grossies et congestionnées dans l'infec-
« tion expérimentale des cobayes aussi bien que dans
« l'intoxication expérimentale de ces mêmes animaux.
« Ceci démontre que ces organes lymphatiques sont
« particulièrement sensibles à l'action du poison typhi-
« que et, dans beaucoup de cas, leur augmentation de
« volume est tellement considérable, leur infiltration et
« leur état de congestion sont tellement accentués que
« les analogies avec la première période de l'infiltration
« et du grossissement des glandes intestinales dans la
« fièvre typhoïde humaine apparaissent évidentes ».

«... Il est bien facile de supposer que si les cobayes
« inoculés avec du virus typhique pouvaient survivre
« plus longtemps, leurs lésions intestinales devien-
« draient encore plus graves et les plaques de Peyer de-
« viendraient le siège de ces ulcérations folliculaires cra-
« tériformes que l'on observe si fréquemment au 3^e sep-
« ténaire de la fièvre typhoïde humaine ».

Bien plus, l'auteur italien, employant une toxine so-

luble obtient des résultats semblables aux précédents, comme le mentionnent les lignes suivantes : « ... Si « l'on persiste à injecter sous la peau pendant plusieurs « jours, de petites doses de toxine, on arrive même à « provoquer chez les cobayes, non seulement l'hyper- « trophie mais bien plus, l'ulcération des plaques de « Peyer ».

Il résulte de cet exposé que si par un artifice de préparation, on exalte la virulence des germes, on parvient à reproduire chez le cobaye des lésions comparables à celles de la typhoïde humaine et témoins des propriétés microbiennes spécifiques.

L'opposition qui règne entre les expériences de de Lavergne et de Sanarelli tient, à notre sens, à ce que le cobaye, comme le lapin d'ailleurs, est en réalité peu sensible à l'inoculation du bacille d'Eberth et que les deux expérimentateurs ont employé des souches de qualité très inégale. Le premier, ayant utilisé des échantillons peu virulents, n'observe aucune modification des formations lymphoïdes ; le second, utilisant des souches très virulentes, détermine une réaction anatomique de l'intestin très comparable aux lésions de la typhoïde humaine. Il a donc suffi de modifier les conditions de végétabilité du germe, et d'accroître par ce détour la réceptivité de l'animal, en la rapprochant de celle de l'homme, pour reproduire le tableau anatomique de la dothiéntérie.

Des expériences de Sanarelli se dégage la double conclusion suivante :

1° L'électivité et la toxicité non douteuse du bacille d'Eberth pour la muqueuse intestinale ;

2° La production d'ulcérations dans les organes lymphoïdes de la muqueuse, lors d'un premier contact avec le microbe infectant, et, par conséquent, sans l'intervention d'aucun phénomène d'allergie.

C'est aux mêmes résultats qu'aboutissent les récentes expériences de Glouckoff et Iwanowa Glouckova [52]. Ces auteurs, en inoculant à des lapins par voie intraveineuse 11 à 12 milliards de bacilles typhiques par kilogr. observent une pyrexie avec lésions anatomo-pathologiques de l'intestin superposables à celles de la fièvre typhoïde de l'homme,

Pour les différents motifs qui viennent d'être exposés, il nous est impossible de nous rallier à la théorie de V. de Lavergne. Le bacille d'Eberth et les bacilles paratyphiques, conformément aux données classiques, nous paraissent capables de déterminer par leurs propriétés mêmes, l'ulcération des plaques de Peyer, sans qu'il y ait lieu d'invoquer aucune sensibilisation tissulaire préalable, dont l'existence n'est nullement établie.

Est-ce à dire qu'il faille rejeter en bloc la conception de l'auteur nancéen et n'y voir qu'une ingénieuse mais fragile hypothèse ? Tel n'est pas notre avis. Nous pensons qu'il y a lieu de dissocier dans l'ensemble de son exposé deux parties bien différentes : la première qui a trait à la compréhension de la période d'incubation de

la fièvre typhoïde, la seconde, qui concerne l'interprétation des altérations intestinales. Si pour les raisons précitées nous ne pouvons suivre de Lavergne dans ses conclusions pathogéniques sur la genèse des lésions des plaques de Peyer, nous sommes tout disposé à adopter sa manière de voir, quant au premier stade de l'infection typhique.

Avec l'auteur, et devant les arguments expérimentaux péremptoirs qu'il apporte, nous pensons en effet qu'introduits dans le tube digestif au hasard d'un contagé, les bacilles franchissent la muqueuse intestinale et pénètrent dans les organes lymphatiques où ils se multiplient : c'est la phase d'infection lymphoïde, inappréciable cliniquement, et source de la septicémie que peut déceler l'hémoculture chez des sujets ne présentant aucun symptôme intestinal. Du milieu sanguin, les germes sont éliminés par les différents émonctoires et surtout par la bile qui les ramène dans le tractus intestinal.

Par le fait de l'élimination biliaire, une nouvelle infection, mais cette fois massive et continue s'opère dans l'intestin. Grâce à leur aptitude végétative spéciale, les germes se multiplieront au niveau des formations lymphoïdes que, par leurs poisons (endotoxine) ils parviennent finalement à nécroser. L'ulcération de la plaque de Peyer est donc un phénomène entièrement indépendant de toute sensibilisation tissulaire. L'état d'allergie, qui dans la majorité des cas, a pu se constituer dans les mêmes délais, peut faire défaut sans que les lésions anatomiques soient en rien modifiées. *Celles-ci seront même exceptionnellement profondes et étendues chez*

les sujets dont l'organisme, sidéré par un bacille très virulent, sera incapable de manifester la moindre intolérance d'ordre allergique. C'est au caractère massif de l'infection intestinale, et qui demande un certain délai, que l'on doit rapporter l'apparition tardive de la lésion si bien décrite par Louis.

Et pour expliquer l'antinomie qui existe entre l'infection humaine et l'infection expérimentale (celle dernière déterminée avec un échantillon non exalté dans sa virulence), nous pensons qu'il faut surtout faire intervenir la réceptivité très grande que possède l'homme vis-à-vis du bacille d'Eberth. C'est grâce à celle-ci qu'un contage très limité (réduit peut-être à quelques éléments microbiens) parvient à déterminer l'infection sans engendrer d'emblée des lésions intestinales. La période d'incubation correspond à la multiplication dans les voies lymphatiques des quelques germes qui ont pénétré par ingestion dans le tractus digestif et ont été aussitôt captés avant d'avoir déterminé de dommage au niveau de la muqueuse.

Chez l'animal de laboratoire, au contraire (lapin, cobaye), dont la réceptivité est faible, une contamination aussi discrète est vouée à l'insuccès, parce que les moyens de défense dont dispose l'organisme à leur égard ont vite fait de se débarrasser des quelques germes introduits. D'où la nécessité d'avoir recours d'emblée à l'ingestion de doses très importantes de cultures et d'une virulence exaltée, pour réaliser l'infection. Rien d'étonnant dans de telles conditions que celle-ci se traduise par l'apparition extrêmement rapide de lésions

intestinales (puisque les germes ont été inoculés à doses massives) et que la période d'incubation, si spéciale à la typhoïde humaine, fasse complètement défaut.

Dans l'hypothèse pathogénique que nous défendons ici, on voit jusqu'où nous suivons de Lavergne et à quel point nous croyons devoir nous en séparer. Tout en reconnaissant avec lui les différentes étapes microbiennes qui marquent l'évolution du processus typhique, nous pensons qu'il faut trouver dans l'ulcération de la plaque de Peyer bien plus l'expression des propriétés spécifiques du bacille d'Eberth, que l'état réactionnel particulier de la muqueuse. A la notion d'allergie qui rendait compte de l'apparition tardive des lésions lymphoïdes, nous substituons celle d'une *contamination intestinale massive et secondaire*. Qu'il y ait surinfection du tractus digestif comme l'écrit de Lavergne, nous le lui concédons volontiers, mais à la condition de n'envisager sous ce terme qu'un retour offensif de l'agent microbien sans intervention d'une « réactivité » particulière, acquise par le tissu à son égard.

Débarassée de cette notion de sensibilisation allergique surajoutée par l'auteur et à laquelle s'opposent des faits indéniables, la théorie précédente nous paraît re présenter un des essais les plus heureux de physiopathologie microbienne qui aient été tentés durant ces dernières années.

CHAPITRE VI

ALLERGIE ET VACCINOTHÉRAPIE ANTITYPHIQUE

Le mode d'action de la vaccinothérapie

Ce n'est point ici le lieu d'envisager les résultats qu'on peut attendre de la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde. De nombreuses statistiques ont été publiées, et si importantes, que l'exposé de quelques cas personnels n'apporterait au sujet qu'une contribution médiocre. L'accord, on le sait, n'est d'ailleurs pas complet sur la valeur de la méthode qui en France est relativement peu employée.

Notre seul but a été, en nous aidant des travaux antérieurement parus, de tenter de préciser le mode d'action de la vaccinothérapie et de montrer comment elle fait appel aux phénomènes de sensibilisation précédemment étudiés.

A la suite des travaux de Chantemesse et Widal, qui démontraient la possibilité d'immuniser l'animal contre

l'infection typhique par l'inoculation de bacilles d'Eberth chauffés à 120°, Fränkel eut le premier l'idée d'appliquer cette méthode à la cure de la typhoïde. Sa tentative ne devait être renouvelée qu'à partir des recherches remarquables de Wright sur la vaccinothérapie et sur le rôle des opsonines dans l'immunité conférée par le vaccin. En même temps qu'il contribuait si fortement à généraliser l'emploi de la vaccination antityphique, Wright s'était préoccupé d'appliquer cette méthode à la cure de l'infection une fois déclarée. Mais ses constatations, concernant l'existence d'une « phase négative », d'autant plus prolongée que la quantité d'antigène introduite dans le sang a été grande, l'amènèrent à considérer que, d'une manière générale, la dose de vaccin inoculé doit être inversement proportionnelle à l'intensité de l'infection. Aussi l'auteur anglais n'injecte-t-il aux typhiques que des quantités minimales de vaccin. Or sa pratique personnelle aboutissait bientôt à la conclusion qu'aux cours de la fièvre typhoïde « la vaccinothérapie n'a donné que des résultats nuls ou incertains » [71]. De l'aveu même de Wright, un vaccin capable de rendre réfractaire un sujet sain contre le bacille d'Eberth, n'est donc pas susceptible d'amener une amélioration nette chez les typhiques, alors même que, convenablement manié, il assurerait le développement des anticorps facteurs de l'immunité.

Malgré les résultats si peu encourageants de l'auteur anglais, la méthode devait être reprise par de nombreux médecins qui, négligeant les tests de Wright, nécessaires d'après lui pour fixer les doses de vaccin,

l'employèrent désormais d'une manière empirique.

A relire la littérature considérable parue sur cette question, on voit que les observations peuvent être rangées en deux catégories différentes, selon le mode d'injection préconisé :

1° Le plus grand nombre d'auteurs, et surtout dans la période comprise entre 1911 et 1914, ont utilisé la voie sous-cutanée ou intramusculaire.

2° Pendant et depuis la guerre, un certain nombre de médecins ont préféré recourir à la voie intraveineuse.

Nous allons envisager séparément ces deux éventualités.

1. — Vaccinothérapie par voie sous-cutanée ou intramusculaire

Les statistiques les plus importantes sont dues à Pé-trovitch [72], Thirolloix et Bardou [73], Vincent [74], Netter, Philibert, Cathala et Durand [75], Variot, Grenet et Dumont [76], Rieux, Louis et Combe [77], Goldscheider et Aust [78], Brach et Fröhlich [79], Rathery, L. Ambard, P. Vanstenberghe et R. Michel [80], Whittington [81], Ranque et Senez [82], Stein [83] qui apporte 1.500 observations, Méry et Girard [84], etc.

Les vaccins employés étaient constitués selon les cas, soit par un autolysat, soit par des microbes tués par la chaleur, soit par le vaccin sensibilisé de Besredka.

Il va sans dire que les doses employées varièrent beaucoup avec les auteurs.

Nous n'avons pas la prétention de faire ici un exposé

détaillé des résultats obtenus ; mais, en comparant les différents documents, il est un certain nombre de faits qui se dégagent et que nous voudrions mettre en lumière.

Une première remarque concerne les réactions locales ou générales obtenues. Celles-ci ont été très variables selon les cas, les doses de vaccin inoculé différaient d'un sujet à l'autre. Elles se sont caractérisées par des phénomènes inflammatoires *in situ* et par une exacerbation thermique, ce qui ne saurait surprendre, étant donné l'état d'allergie où se trouvent les typhiques. Parfois même elles ont pu revêtir l'allure d'un petit choc vaccinal (Méry et Girard) ; mais il n'a point été observé de chocs extrêmement violents et vraiment dramatiques, ce qui s'explique aisément puisque les doses d'antigène inoculé ont été relativement faibles.

Si l'on envisage maintenant les résultats, on constate que la majorité des auteurs ont gardé de la méthode une impression favorable. Celle-ci se dégage de la première statistique colligée par Netter et qui porte sur 1318 cas. Elle s'affirme encore avec les travaux de Thiroloix et de ses élèves, de Rathery et Michel, etc. Pourtant l'apparition de certaines complications : hémorragies intestinales (Sacquépée) [85], appendicite, cholecystite (Netter) [75], la survenue de nouvelles taches rosées (P. E. Weil) [86], l'accroissement de la rate (Sacquépée) (Rathery et Michel) montrent que cette méthode doit être maniée avec prudence (Méry et Girard).

A lire les heureux effets obtenus par la méthode, on

constate qu'ils se sont traduits par une amélioration de l'état général, une diminution de la fièvre et des phénomènes infectieux, dans les jours qui suivirent les premières injections, un abaissement général de la mortalité et enfin une fréquence moindre des rechutes et des complications. Mais à l'exception de quelques faits signalés par Vincent et par Stein, il n'a pas été observé à la suite des injections sous-cutanées ou intramusculaires de guérisons brusques, après une ou deux inoculations de vaccin.

Ainsi et contrairement à l'affirmation de Wright, cette longue série de travaux mentionne à l'actif de la vaccinothérapie typhique des succès indéniables. Où chercher la raison de la discordance entre les résultats du bactériologiste anglais et des auteurs qui suivirent ? Simplement dans le fait qu'alors que Wright, guidé par ses recherches expérimentales, recommandait l'emploi de doses très faibles de vaccin, les médecins précédents utilisaient des quantités notablement plus fortes. Déjà dans sa communication de 1913, Netter faisait ressortir que les auteurs tendent à employer des doses de plus en plus élevées de vaccin, variant de 500.000 à 1.000.000 de germes de centimètres cubes. Point n'est besoin de faire remarquer qu'une telle pratique devait nécessairement engendrer chez les malades, en raison de leur état de sensibilisation vis-à-vis de l'antigène typhique, des réactions générales singulièrement plus vives qu'avec la technique de Wright.

II. — Vaccinothérapie par voie intraveineuse

On se souvient que, dès 1913, Ch. Nicolle, Connor et Conseil avaient préconisé, comme procédé de vaccination particulièrement actif, l'injection intra-veineuse de bacille d'Eberth vivants et simplement atténués par chauffage à 46°. Cette pratique devait inciter à traiter les typhiques par injections de vaccin dans les veines.

Ichikawa [87], le premier, persuadé que le peu d'efficacité de la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde tenait à l'emploi de la voie sous-cutanée, préconise l'inoculation intraveineuse. Il est suivi par Sladek et Kotlowski [88], Fr. Gay [89], Torday [90], Petzetakis [91], Fr. Gay et Tchickering [92], Galambos [93], Florand et Nicaud [94], etc. Tous les auteurs qui ont employé une telle technique ont, il va sans dire, déterminé chez leurs malades de fortes réactions générales.

Nul n'ignore que l'injection de particules microbiennes dans les veines entraîne la production d'un syndrome de choc dû au brusque déséquilibre physique qui résulte de leur introduction. Les réactions obtenues chez les typhiques revêtent la même intensité que chez les sujets sains. Il s'agit là d'un phénomène d'ordre banal, et que l'inoculation de tout autre germe, au même degré de concentration, eut également engendré. Le fait avait été mis en évidence par Sladek et Kotlowski qui, dès 1915, insistent sur l'absence de toute spécificité de la réaction obtenue. Aussi est-ce par un véritable abus de langage que certains auteurs font rentrer ces obser-

vations dans le cadre d'une vaccinothérapie spécifique. Il eut été infiniment plus rationnel de les rapporter comme des exemples de *vaccinothérapie homologue*, appellation qui a l'avantage de ne préjuger en rien du mécanisme qui préside à la guérison.

Or, en dépouillant les observations, on constate que l'unanimité des auteurs insiste sur le caractère très rapide de la guérison, quand elle fut obtenue. Dans la moitié des cas, écrit Gay, la maladie tourne court, et cet auteur ajoute que la disparition des phénomènes infectieux est d'autant plus rapide que les réactions obtenues ont été plus fortes. Même observation de Florand et Nicaud qui remarquent qu'en employant des doses moyennes de vaccin, on provoque l'apparition d'un véritable stade amphibole avec grandes oscillations thermiques, alors que l'injection de fortes doses amène la chute brutale de la température.

A vrai dire, une méthode susceptible de faire avorter la maladie à la suite d'une seule ou au maximum de deux injections de vaccin, ne va pas sans quelque danger. Nous ne partagerions pas l'optimisme de Gay qui affirme qu'elle ne comporte « aucun inconvénient sérieux », et cela, d'autant moins que cet auteur avoue lui-même avoir constaté dans 4 cas sur 53, un état alarmant dans les heures qui suivirent l'injection, mais qui fut heureusement de courte durée. D'ailleurs Mauté avait antérieurement signalé la possibilité d'accidents graves, collapsus, perforation intestinale, alors que la dose injectée ne dépassait pas 75 millions.

La comparaison des statistiques que nous venons de passer rapidement en revue paraît déjà suggestive. Elle montre qu'en inoculant des doses très faibles de vaccin, incapables de déterminer des réactions cliniques appréciables (procédé de Wright) les résultats obtenus sont nuls. Dès qu'on a recours à l'inoculation de doses plus élevées, entraînant une réaction locale et générale caractéristique, la médication se montre pourvue d'une certaine efficacité qui s'affirme par une atténuation progressive du processus infectieux. Enfin lorsque le mode d'introduction des vaccins suscite des réactions très vives, la guérison peut être obtenue brusquement et à la suite d'une seule injection de vaccin.

On ne saurait évidemment prétendre, en raison des dangers auxquels elle expose, que la voie intraveineuse doive être conseillée de préférence à la voie hypodermique ou intramusculaire. Mais, se plaçant sur le terrain expérimental, on est ainsi amené à reconnaître que la violence des réactions engendrées par le vaccin régit l'orientation des résultats thérapeutiques.

Le bien-fondé de cette interprétation s'affirme encore quand on vient à lire les travaux des auteurs qui ont eu recours à l'injection intraveineuse de microbes hétérologues. L'introduction par cette voie des microbes les plus variés, suscite, comme nous venons de l'indiquer, un choc intense. Or, dans ces conditions, les résultats obtenus chez les typhiques sont entièrement comparables, par leur nombre et leur rapidité, à ceux qu'amène l'inoculation de bacilles d'Eberth tués. La démonstration en a été donnée par Krauss [95] et Ludke

[96] à l'aide du colibacille, par Mauté à l'aide de microbes saprophytes isolés des eaux, par Galambos qui préfère utiliser le vaccin antistaphylococcique et antigonococcique.

Bien plus, en ayant recours à la voie intramusculaire, on peut, par l'injection de staphylocoques (W. Bie) [97], modifier dans un sens favorable l'évolution de la dothiéntérie, tout comme le ferait l'inoculation de vaccin antityphique

Et l'on conçoit ainsi que Mauté [98] puisse se demander « si tout le bénéfice de la vaccinothérapie antityphique n'est pas le résultat de modifications générales humorales non spécifiques, aboutissant aux phénomènes plus généraux de la défense naturelle de l'organisme ».

Ainsi, la concordance entre les résultats obtenus par l'injection de microbes homologues ou hétérologues chez les typhiques, à égalité de réaction générale produite, amène à considérer qu'un même mécanisme préside à leur efficacité.

Une nouvelle preuve, s'il en était encore besoin, est apportée par cet autre fait signalé par Vincent [99] que des injections répétées d'antigène à doses faibles sont incapables d'avoir le moindre effet curatif, et qu'il est nécessaire de recourir d'emblée à une dose relativement forte. *Par ailleurs la survenue possible de rechutes après une guérison apparente, la rapidité d'amélioration des malades, indiquent clairement que l'heureuse influence exercée par les vaccins sur l'évolution de l'infection ne saurait tenir à un effet immunisant, lequel demanderait*

un certain délai pour se faire sentir), mais aux brusques modifications humorales qu'ils provoquent.

Cet ensemble de constatations conduirait, suivant la théorie classique, à refuser à la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde un caractère spécifique, une telle appellation étant réservée aux seuls cas où la méthode déterminerait un état réfractaire de l'organisme, analogue à celui que réalisent certaines vaccinations préventives, et en dehors de toute intervention des phénomènes de choc. C'est l'opinion soutenue par Parisot et Simonin dans leur monographie [100] et récemment reprise par Jausion qui affirme, d'accord avec Ch. Flandin et L. Duchon que « seul un vaccin déterminant une faible réaction thermique peut prétendre à guérir par ses seules propriétés spécifiques » [101].

Il n'est pas besoin d'insister sur le caractère théorique de cette conception qui oublie totalement que la vaccinothérapie ne s'adresse pas à des sujets normaux, mais à des sujets aux prises avec une infection et que, *là où celle-ci a sensibilisé l'organisme vis-à-vis de l'antigène microbien homologue, l'inoculation de vaccin déterminera inévitablement une réaction locale ou générale, témoin de sa spécificité.* Si l'on reconnaît qu'au cours du chancre mou, de la fièvre de Malte, de la fièvre typhoïde, l'insertion de l'antigène homologue dans le derme, faite dans un but diagnostique, engendre une réaction inflammatoire qui possède tous les attributs de la spécificité, on est dans l'obligation d'admettre que la réaction locale et générale, consécutive à l'injection sous-cutanée

d'antigène à doses plus élevées, faite cette fois dans un but thérapeutique, conserve la même valeur spécifique. Refuser à la vaccinothérapie son caractère de spécificité, sous prétexte qu'elle détermine des phénomènes phlegmasiques plus ou moins violents, c'est méconnaître systématiquement la physio-pathologie des infections microbiennes.

L'erreur des auteurs précédents tient en une confusion de terme. L'effet spécifique d'un vaccin ne peut être défini par son pouvoir immunisant, caractère contingent, mais par son pouvoir antigénique. Parce qu'une émulsion de streptocoques tués, inoculée au lapin, est incapable de prémunir l'animal, nul ne niera pourtant que ce « vaccin » possède des propriétés spécifiques qui se traduiront par l'apparition d'anticorps vis-à-vis de l'échantillon de streptocoques injectés. Et le même raisonnement pourrait être appliqué à toutes les bactéries qui se montrent incapables d'engendrer un état réfractaire contre l'infection correspondante (bacille de Ducrey chez l'homme par exemple).

Le problème que pose l'action spécifique d'un vaccin, employé dans un but curatif, est le suivant : dans quelle mesure les heureux effets obtenus sont-ils imputables à l'élément antigénique que renferme l'émulsion microbienne injectée, dans quelle mesure relèvent-ils de la simple action sur l'organisme des albumines qui servent de substratum à l'élément antigène ?

C'est là une question très complexe et à laquelle il n'est possible de répondre que dans un cas donné et vis-à-vis d'une infection déterminée. Quand, dans un

but curatif, on injecte à un sujet infecté une émulsion de microbes homologues, les doses employées par rapport au poids corporel sont très inférieures à celles qui chez l'animal normal permettraient d'apprécier son action spécifique, celle-ci mise en évidence par le développement d'anticorps. Aussi ne saurait-on s'étonner qu'au cours de certaines infections qui ne sensibilisent pas l'organisme ou le sensibilisent à un taux très faible, la méningococcie par exemple, aucun effet spécifique du vaccin ne puisse être reconnu.

Il n'en va plus de même dès qu'on se trouve en présence d'une infection capable de déterminer l'état allergique, comme la fièvre typhoïde. En raison même de la sensibilité acquise par l'organisme, l'effet antigénique, autrement dit spécifique, de la vaccinothérapie, va se faire sentir et, comme nous l'avons vu, il se manifestera par un conflit inflammatoire local et général. La spécificité de ce dernier s'affirme précisément par l'absence des réactions analogues chez un sujet sain. En somme, l'effet spécifique de la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde se traduit précisément par une réaction inflammatoire, due à l'intolérance acquise par l'organisme au cours de l'infection ; si bien qu'on en arrive à cette conclusion *qu'en pratiquant la vaccinothérapie, le médecin met en jeu un phénomène d'hypersensibilité*. Cette opinion a déjà été antérieurement soutenue par Maurice Nicolle (47) qui, le premier, a proposé de substituer au terme de vaccinothérapie celui d'antigénothérapie, mettant ainsi en évidence que la méthode fait bien plus appel aux qualités antigéniques du vaccin

qu'à son pouvoir de conférer un état réfractaire (1).

On voit combien ces notions d'allergie et de spécificité de la vaccinothérapie sont étroitement liées entre elles. Si l'on reconnaît avec Maurice Nicolle et nous-même que c'est à la recrudescence des phénomènes inflammatoires locaux, généraux et à distance (au niveau des foyers infectieux existant déjà) qu'est due l'action curatrice, on comprendra pourquoi l'injection de germes hétérologues est capable d'obtenir des résultats thérapeutiques similaires. En recourant à la voie intraveineuse, on parviendra, avec les microbes les plus variés, à provoquer un choc, par conséquent à mettre en jeu les mêmes réactions inflammatoires qu'eût déterminées l'injection de bacilles d'Eberth. Par la voie sous-cutanée, il sera nécessaire d'utiliser des doses plus fortes de vaccins hétérologues, staphylococcique par exemple (W. Bie) parce qu'ici l'organisme n'ayant pas acquis à leur égard l'état allergique, seules, des quantités plus élevées de protéines microbiennes réussiront à déterminer des modifications humorales aussi importantes. Mais cette question de doses mise à part, il n'y a point lieu d'opposer les deux méthodes : vaccinothérapie spécifique et protéinothérapie. Ainsi que l'écrivait Maurice Nicolle « elle (la vaccinothérapie spécifique) par un mécanisme spécifique détermine des inflammations purement banales ».

(1) On trouvera un exposé général de la question dans les mémoires de P. Teissier, J. Reilly et E. Rivalier ; le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique. Essai d'interprétation (*Ann. de Méd.*). Sous presse.

Or ce phénomène d'hypersensibilité que provoque la vaccinothérapie spécifique ne représente pas une acquisition nouvelle dans l'art de guérir ; il constitue un simple artifice emprunté aux maladies infectieuses remarquables par leur brusque terminaison. Il suffit, pour s'en convaincre, de se reporter au travail de Coton [103] sur la crise pneumonique. Que représente pour l'auteur cette crise ? Un phénomène d'hypersensibilité résultant du conflit entre l'anticorps lytique qui progressivement se développe dans les humeurs et l'antigène microbien déversé à l'état colloïdal dans le milieu sanguin, ce déversement étant assuré par la destruction des microbes qui s'opère au niveau du foyer pneumonique, et dans un organe où la circulation est particulièrement active. De l'interaction antigène-anticorps résulteront de brusques phénomènes inflammatoires, caractérisés par l'exacerbation de la température, l'aggravation de l'état général et qui constituent la phase précritique. Puis survient la défervescence brusque, véritable « crise » des cliniciens, qui marquera le terme de l'infection pneumococcique. La « liquidation » du foyer s'ensuivra, sans que pour cela l'organisme ait acquis l'état réfractaire vis-à-vis du pneumocoque. La survenue d'une pleurésie purulente méta ou parapneumonique en est la meilleure démonstration ; elle illustre ce fait trop oublié par les défenseurs de la doctrine encore classique sur la vaccinothérapie, qu'on ne saurait confondre guérison et immunité.

Ce mécanisme naturel qui assure la brusque terminaison de la pneumonie est précisément celui que s'ef-

force de provoquer le médecin en pratiquant au cours de la fièvre typhoïde la vaccinothérapie spécifique. Ici en effet point n'est à attendre que l'évolution naturelle prenne une allure critique, parce que, si le malade est sensibilisé au bout d'un certain temps vis-à-vis de l'antigène homologue, ce dernier n'est libéré qu'e graduellement et en faible quantité; la bactériémie au cours de la fièvre typhoïde est de faible importance; aussi un petit nombre de germes sont-ils à la fois détruits dans le torrent circulatoire et cette destruction ne s'opère-t-elle qu'à bas bruit. Les foyers spléniques, médullaires, hépatiques même, pour nombreux qu'ils soient, sont très limités et si, au niveau des plaques de Peyer une destruction massive de microbes peut à un moment donné s'effectuer, ces lésions n'offrent pas une intimité avec le système circulatoire comparable à celle que constitue un lobe pulmonaire hépatisé et permettant le passage dans le milieu plasmatique des produits de lyse en grande quantité.

L'acte du médecin qui pratique la vaccinothérapie va être d'assurer la survenue d'une éventualité que l'infection, livrée à elle-même, était incapable d'amener. En injectant une dose notable d'antigène sous la peau, l'on reproduira brusquement ce que spontanément réalise à un moment donné le foyer pneumonique; de là la même exacerbation des phénomènes généraux et de la fièvre, suivie, dans certaines circonstances, de la cessation brusque de l'infection. Et l'on comprendra désormais ce paradoxe apparent de voir l'injection de

corps microbiens tués capable d'un effet que le jeu spontané des lyses microbiennes était insuffisante à assurer : simple question de doses d'antigène introduites brusquement dans le système circulatoire qui, à la faveur du conflit créé, modifient et précipitent l'évolution. Il ne s'agit pas ici d'individus immunisés ou ayant acquis un état réfractaire, du fait des injections de vaccin, il s'agit seulement de sujets chez lesquels la judicieuse provocation d'une crise assure la résorption totale et brusque des foyers infectieux.

Quant à savoir par quel mécanisme les phénomènes inflammatoires provoqués par l'injection de vaccin sont capables d'atteindre de tels résultats, nous en sommes encore réduits à des hypothèses. Selon toute vraisemblance, il convient d'invoquer une perturbation brusque d'ordre physique, intéressant à la fois les globules blancs (variations de leur charge électrique) et la paroi des foyers infectieux (changement de l'équilibre ionique). Peut être faudrait-il également incriminer le rôle des modifications plasmatiques. En tous cas, la brutalité avec laquelle s'opère la guérison montre assez que celle-ci ne saurait être attribuée à un renforcement du taux des anticorps ou des substances dites « immunisantes ». Elle résulte d'une simple sommation exercée sur l'organisme, et à la suite de laquelle les moyens de défense sont passagèrement accrus, mais d'une manière très éphémère, ce qui explique la possibilité de reprise de l'infection.

Nous ne saurions terminer cet exposé sans rappeler que le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique

qui vient d'être envisagé à l'occasion de la fièvre typhoïde, se montre entièrement identique vis-à-vis d'autres infections capables de conférer à l'organisme l'état allergique. Il suffit de se reporter au travail de H. Cambessédès et G. Garnier (102) sur la fièvre de Malte pour voir qu'ici encore, l'injection de vaccin n'est suivie d'effets thérapeutiques que dans la mesure où elle détermine une réaction générale importante, due à l'intolérance qu'a acquise le malade vis-à-vis des protéines microbiennes extraites du *Micrococcus melitensis* et du *Bacillus abortus*. C'est encore à la faveur de l'état allergique conféré par l'infection que le vaccin parvient à exercer son influence salutaire.

Connaissant désormais la nature des réactions auxquelles fait appel le médecin en pratiquant la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde, il nous reste à envisager dans quelle mesure cette méthode est susceptible d'en modifier favorablement le cours. Suractivité brusque, avons-nous dit, des phénomènes inflammatoires, tel est le but poursuivi, encore convient-il de rechercher dans quelle limite cette augmentation des phénomènes phlegmasiques est capable de tarir les foyers infectieux.

Ici intervient en premier lieu *l'état du malade, capable ou non de répondre à l'incitation que provoque l'injection d'antigène*. Toutes les statistiques sont concordantes sur le fait que la vaccinothérapie est impuissante à exercer une influence favorable dans les formes ataxo-adiynamiques ou toxiques. C'est là un point qui d'ailleurs a été

mis depuis fort longtemps en évidence par Wright. Toutes les causes qui amoindrissent l'activité des globules blancs entraveront par là-même les effets de la vaccinothérapie. Aussi ne saurait-on par cette méthode améliorer le cours des fièvres typhoïdes d'allure grave d'emblée; toute injection de vaccin, quelle que soit la brutalité des effets qui s'en suivront, sera incapable d'améliorer l'évolution. C'est là l'un des premiers reproches et des plus importants, que l'on puisse faire à la vaccinothérapie puisque, par son essence même, ne s'adressant qu'à des malades dont l'état réactionnel est encore suffisant, elle pourra seulement précipiter la cure des infections qui ne s'avéraient pas d'une grande gravité. Sans doute, en soustrayant le malade plus rapidement à l'agent infectieux, parviendra-t-elle à lui éviter certaines complications tardives et peut-être à abaisser ainsi la mortalité globale, mais il serait illusoire de lui demander davantage et en particulier d'espérer améliorer les formes ataxo-adyamiques qui malheureusement contribuent le plus lourdement à la léthalité de l'infection. Pour la même raison, les sujets âgés et chez-lesquels, comme chacun le sait, la dothiéntérie est particulièrement sévère, ne semblent pas justiciables de la thérapeutique.

Voici donc une première constatation qui vient singulièrement restreindre les espoirs qu'avait fait naître au début ce mode de traitement.

Mais il y a plus. Laissant de côté les formes ataxo-adyamiques on voit, d'après l'ensemble des statistiques mentionnées plus haut, que le pourcentage de succès

diminue considérablement au fur et à mesure que la maladie entre dans la période d'état. C'est au début du second septénaire, écrivent les auteurs, que les succès les plus nets sont enregistrés. Comment interpréter cette constatation ? L'explication en serait bien délicate à fournir si l'on s'en tenait aux données classiques, car on concevrait difficilement pourquoi l'effet immunisant des vaccins cesserait de se manifester à un moment plus avancé d'une évolution naturelle, qui va conduire le malade vers la guérison. Mais si l'on veut bien reconnaître avec nous que le mode d'action de la vaccinothérapie, constamment identique dans toutes les infections auxquelles elle s'adresse, se borne à une suractivité des phénomènes inflammatoires qui assureront la résorption des foyers, il suffit de rechercher quelles sont les conditions générales auxquelles doivent répondre ceux-ci pour en subir l'influence.

L'expérience montre, et c'était là une éventualité facile à prévoir (qu'il s'agisse d'une infection staphylococcique, méningococcique, mélitococcique, etc.), que c'est à leur phase phlegmasique que les foyers se laissent le plus facilement résorber. Dès qu'ils ont pris une certaine importance, dès que des réactions anatomiques se sont accomplies à leur pourtour, entravant sans doute l'afflux leucocytaire (foyers ecphylactiques de Wright), dès qu'ici une vaste ulcération, là une collection suppurée se sont constituées, l'organisme sollicité par les injections de vaccin devient incapable d'en assurer la résorption. La situation des foyers a elle-même une importance de premier ordre sur laquelle insistait ré-

cemment Wright (104). Il est patent en effet que les foyers en connexion intime avec le système circulatoire, tel que la rate, subissent le plus aisément les perturbations humorales déterminées par le choc vaccinal, et que l'afflux leucocytaire peut, à leur niveau, se faire *au maximum*. Aussi les verra-t-on céder très aisément à la vaccinothérapie. Le meilleur exemple en est fourni par la fièvre de Malte, où cette méthode, convenablement maniée, assure dans un délai de temps très court la stérilisation des foyers spléniques d'où émigraient constamment les germes dans le sang, si bien que la maladie prend brusquement fin (Cambessédès et Garnier).

Le rappel de ces notions nous paraît susceptible d'expliquer pourquoi c'est au début de la fièvre typhoïde que l'injection de vaccin offre le plus brillant pourcentage de succès. A cette période en effet, comme on l'a vu dans un chapitre précédent on se trouve en présence d'une infection surtout lymphatique, constituée par des foyers multiples, mais limités, sources de la septicémie. Les lésions intestinales sont encore à la phase de tuméfaction : aussi est-on en présence de conditions parfaitement favorables parce que ces lésions limitées, évoluant chez un sujet dont l'état réactionnel est encore suffisant, ne dépassent pas la faculté de résorption de l'économie. Il en va tout autrement lorsqu'à une phase plus avancée et dans les formes d'une certaine gravité, de nombreuses plaques de Peyer ont subi l'ulcération. La désintégration des formations lymphoïdes montre ici le rôle joué par les poisons toxiques émanés

du bacille d'Eberth qui entravent l'acte phagocytaire et permettent la multiplication des germes *in situ*. On ne saurait dès lors s'étonner que de telles lésions, dans lesquelles les phénomènes toxiques ont une part si évidente, ne puissent être utilement combattues par la vaccinothérapie. De plus, siégeant au niveau des muqueuses et n'offrant pas avec le milieu humoral la même intimité que les foyers spléniques ou ganglionnaires par exemple, elles ne subissent vraisemblablement pas les mêmes modifications d'équilibre (variations de l'équilibre ionique) susceptibles de favoriser la tâche des leucocytes et de permettre la résorption. A supposer même que la stérilisation des foyers infectieux puisse être obtenue, leur cicatrisation demanderait un délai tout autre que celui de la résorption de foyers seulement phlegmasiques et de caractère limité.

Si pour ces différentes raisons on ne peut guère chez un typhique parvenu à la période d'état attendre de la vaccinothérapie un effet curatif rapide, la méthode reprend ses droits à la convalescence, même après la guérison, lorsque surviennent des déterminations lointaines. Nous voulons parler ici des complications ostéopériostiques : leur limitation les rend très accessibles à la méthode ; encore faut-il noter que lorsqu'elles aboutissent à la formation d'abcès, les succès obtenus sont plus aléatoires. Cette thérapeutique ne peut être ici qu'un adjuvant utile : combinée par contre à l'acte opératoire elle permettra, une fois le pus évacué au dehors, d'amener une prompte résorption.

Et l'on comprend ainsi pourquoi les opinions diffèrent

sur la valeur de la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde. Ses indications restent limitées à un nombre réduit de cas et son emploi doit être judicieusement surveillé. Sans parler de réactions générales violentes qu'il serait souvent imprudent d'imposer aux malades, il faut toujours avoir présent à l'esprit la possibilité de réactions inflammatoires trop vives au niveau des foyers infectieux, et particulièrement dangereuses lorsque ceux-ci siègent sur le tractus intestinal. On sait que la méthode, empiriquement employée, a pu être accusée parfois de favoriser les hémorragies et les perforations intestinales.

Ne s'appliquant qu'à une catégorie restreinte de malades elle doit éviter un double écueil : la provocation de phénomènes inflammatoires exagérément violents, l'absence de toute réaction consécutive à l'emploi de doses insuffisantes de vaccin. Pour le premier motif, nous rejeterions la voie intraveineuse et pour le second, nous donnerions l'avantage à l'emploi sous-cutané du vaccin homologue. Seule en effet et c'est son unique intérêt, l'adoption de la vaccinothérapie spécifique permet d'adapter le traitement à chaque malade et de lui injecter la dose de « vaccin » nécessaire et suffisante. En pratiquant la veille de la piqûre une intradermo-réaction avec l'antigène choisi, on mesurera le degré d'intolérance du sujet à son égard. Il sera possible, après la lecture du résultat obtenu, de déterminer la quantité de vaccin qui, inoculé dans les muscles, amènera la réaction générale convenable. La dose injectée sera, il va sans dire, d'autant plus faible que l'état allergique du sujet sera plus ac-

centué. D'autres considérations tirées de l'examen clinique du malade interviendront encore pour modifier, dans un sens ou dans l'autre, l'étendue des réactions provoquées.

Nous ne voulons pas nous appesantir sur ce sujet qui ressort immédiatement de l'acte médical, et pour lequel il n'est rien tant que l'expérience acquise. Le seul point que nous avons voulu mettre en lumière, c'est qu'une appréciation plus exacte du mode d'action de la vaccinothérapie spécifique est susceptible de conduire à un emploi plus judicieux d'une méthode dont les limites sont d'ailleurs bornées et dont le perfectionnement n'est malheureusement pas indéfini.

CHAPITRE VII

ALLERGIE ET VACCINATION ANTITYPHIQUE

La nature des réactions observées au cours des vaccinations préventives

Nous venons de voir comment la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde, mettant à profit l'état allergique des sujets, s'efforçait de créer des phénomènes inflammatoires, capables, en certains cas bien définis, d'exercer une heureuse influence sur l'évolution de la fièvre typhoïde. Ici, la réaction déterminée par l'injection de l'antigène est volontairement provoquée par le médecin ; elle est indispensable pour qu'une amélioration nette soit obtenue. A n'envisager que le domaine de la vaccinothérapie spécifique, l'acquisition d'un état allergique représente donc pour le malade un phénomène, pourrait-on dire, heureux, non seulement parce qu'il permet de mettre en œuvre cette méthode de traitement, mais encore parce qu'il est l'indice de la « réactivité » du sujet devant l'infection qui l'assaille.

Le problème se présente d'une manière toute différente, si l'on vient à envisager désormais la vaccination préventive antityphique. Contrairement au médecin, l'hygiéniste se préoccupe de disposer d'une méthode de vaccination inoffensive ou qui, du moins, n'entraîne que dans un minimum de cas l'apparition de symptômes douloureux ou fébriles. C'est là une condition essentielle pour que la vaccination puisse se généraliser et qu'un grand nombre de sujets acceptent de s'y soumettre. La fortune rapide qu'a connue la vaccination *per os*, introduite dans la pratique par Lumière et reprise par Besredka, tient précisément à ce que ce procédé évite toute réaction locale ou générale. Or, si intéressante que soit la méthode au point de vue expérimental, il faut reconnaître que, malgré les statistiques publiées, l'accord n'est point encore fait sur sa valeur. Son promoteur écrivait dans un article récent [105]. « Quand on s'adresse à la voie gastro-intestinale, on « n'est pas toujours assuré de la pénétration des corps « bacillaires dans l'organisme. Il peut arriver exceptionnellement en effet que les sphérules ingérées traversent l'intestin sans se désagréger » (Lumière). « Même opinion énoncée par Calmette [106] : il n'y a pas de « preuves suffisamment convaincantes de la valeur pratique de cette méthode, même en ce qui concerne les fièvres typhoïde et paratyphoïdes, à propos « desquelles elle a été le mieux étudiée. Pour qu'on « puisse porter un jugement sur son efficacité, il est « nécessaire de multiplier les expériences et de les pour- « suivre comparativement avec le procédé de vaccina-

« tion par injection sous-cutanée... Lorsque nous in-
« troduisons tel nombre de corps microbiens sous la
« peau du sujet, nous savons qu'ils sont tous absorbés,
« tandis que nous ne trouverons jamais cette certitude
« dans la vaccination par voie buccale ». Et Ch. Nicolle
et Conseil [107], après avoir montré la possibilité de
vacciner l'homme préventivement par la voie diges-
tive contre la dysenterie bacillaire et la fièvre méditer-
ranéenne, reconnaissent que l'absorption des subs-
tances vaccinales est liée à des conditions obscures et
sans doute très variables ; aussi les méthodes sous-cu-
tanées leur paraissent-elles plus rigoureuses.

Ces quelques citations suffisent à rappeler que le
problème de la vaccination par voie buccale n'est pas
encore définitivement résolu et que la méthode de vac-
cination par voie sous-cutanée est destinée à garder
longtemps encore de nombreux partisans.

Aussi les efforts des chercheurs tendent-ils actuelle-
ment à obtenir un vaccin qui permette d'éviter la sur-
venue de réactions générales, si mal acceptées par la
collectivité.

La fréquence de ces réactions a été diversement
appréciée. Au début de l'emploi des vaccins, elles
étaient jugées infimes et, dans un article d'ensemble,
paru en 1913, Vincent [108] estimait que la proportion
des réactions fortes (fièvre à 39°5) atteignait 0,24 à
1,8 %, celle des réactions moyennes 3 %. Pour lui
d'ailleurs, ces phénomènes post-vaccinaux étaient dus
à des causes morbides surajoutées (tuberculose, entéro-
colite, paludisme, grippe, etc.). L'expérience de la

guerre devait montrer que la méthode est moins inoffensive que ne l'avaient cru les premiers observateurs. A mesure qu'elle se généralisait, on se rendait compte que les réactions vaccinales atteignaient un pourcentage bien supérieur à celui qui leur avait été antérieurement assigné. Bien plus, il apparut bientôt que la fièvre consécutive aux injections ne pouvait, comme l'avait estimé Vincent, être attribuée à l'intervention de causes morbides étrangères, mais qu'elle résultait des effets du vaccin sur l'organisme.

Le remarquable travail de Widal et de ses élèves sur les réactions post-vaccinales paru pendant la guerre, établit qu'elles pouvaient revêtir deux types. Le plus habituellement, elles se caractérisent par un léger malaise fébrile survenant quelques heures après l'injection vaccinale, et disparaissant en 24 à 36 heures : il s'agit là d'une réaction spécifique « occasionnée par les poisons que laisse diffuser le protoplasme des bacilles injectés ». Mais dans d'autres cas, exceptionnels d'ailleurs, on peut être en présence d'un véritable choc vaccinal : celui-ci survient brutalement, très peu de temps après l'injection de vaccin, et se traduit par une symptomatologie parfois alarmante, dyspnée, cyanose, lipothymies, anurie, et même herpès labial. C'est là, d'après les auteurs « une réaction de choc albuminoïque banal ; elle résulte de la pénétration dans l'économie des protéines hétérogènes représentées par les corps bacillaires eux-mêmes » [109].

La discrimination faite par Widal comporte une sanction pratique d'un grand intérêt. S'il est actuelle-

ment très difficile d'empêcher la survenue du « choc vaccinal » chez les sujets en état de diathèse colloïdo-clasique, et pour lesquels l'introduction d'albumines hétérogènes variées sera l'origine des mêmes accidents, on peut s'efforcer de prévenir les accidents de *nature spécifique*, et considérés par ce savant comme liés aux poisons toxiques contenus dans le protoplasme des bacilles. La recherche était d'autant plus indiquée, qu'après les belles découvertes de Ramon, on connaît aujourd'hui une méthode très simple pour enlever aux endotoxines microbiennes leur caractère nocif.

Nous avons donc préparé des solutions de globulines de bacilles d'Eberth ou de bacilles paratyphiques qui furent traitées par le formol : ce produit qui, on s'en souvient, nous a également servi chez les typhiques, pour pratiquer les intradermo-réactions, avait en plus l'avantage de mettre à l'abri des réactions inflammatoires banales dues à la résorption des corps microbiens. Rappelons que pour des considérations différentes, Lumière avait déjà préconisé l'emploi de vaccins endo-microbiens solubles.

Le problème, qui se posait, était de savoir si cet extrait de globulines, atoxique et capable de conférer à l'animal une immunité solide vis-à-vis du bacille d'Eberth et des paratyphiques, diminuerait la fréquence des réactions post-vaccinales et mériterait ainsi, malgré les difficultés de sa préparation, d'entrer dans la pratique courante.

L'emploi de cette méthode chez 50 individus sains nous a donné les résultats suivants :

Lorsqu'on s'en tient aux doses de 0,2 à 0,5 cc., injectées par voie intramusculaire, on provoque chez certains sujets (5 % des cas) une légère réaction thermique qui atteint 38° et dont la durée varie de 12 à 24 heures; dans la règle, la poussée fébrile survient 6 à 8 heures après l'inoculation. Habituellement cependant, l'élévation de la température est nulle et tout se borne à un simple endolorissement local.

Dès que l'on a recours à des doses plus élevées, atteignant 1 cc., on détermine dans la presque totalité des cas, une réaction fébrile atteignant 38°5, 39° et parfois même davantage; elle s'accompagne alors de courbature, de nausées, etc. D'ordinaire, la réaction cesse dès le lendemain de la piqûre; beaucoup plus rarement, (5 % des cas) la fièvre se prolonge deux ou trois jours.

Voici donc un produit dépourvu de toute nocivité chez l'animal, mais qui chez l'homme sain ne peut-être injecté à doses élevées sans provoquer l'apparition de phénomènes généraux. Or notons immédiatement qu'il eût été possible d'inoculer aux mêmes sujets des doses plus élevées de globulines extraites du *B. abortus*, du méningocoque, etc., et préparées d'une manière identique, sans déterminer le moindre trouble morbide.

Ainsi que l'écrivait Widal, les réactions observées sont donc bien la conséquence des effets spécifiques du vaccin. Mais, loin de dépendre de ses propriétés toxiques (comme le montre l'expérimentation chez l'animal), elles relèvent uniquement de ses propriétés antigéniques. C'est parce que l'individu sain a acquis, par le mécanisme

déjà étudié, une certaine intolérance vis-à-vis des albumines constitutives du bacille d'Eberth et des paratyphiques que la réaction vaccinale se produit. Autrement dit, l'état allergique du sujet, si faible soit-il, vient brusquement se manifester par la survenue d'un conflit inflammatoire, dès qu'on injecte une dose élevée d'antigène. Or, comme on l'a vu, le degré de sensibilisation chez des sujets normaux est très variable selon les cas : rien d'étonnant dès lors que l'intensité des réactions observées puisse différer. Pour les mêmes motifs, la vaccination antityphique sera bien supportée par les enfants, au moins jusqu'à l'âge de deux ans, l'organisme n'acquérant que progressivement l'état allergique. Elle sera au contraire, chez les anciens typhiques, l'origine de réactions générales sérieuses, fait qui avait été noté dès l'avènement de la méthode, sans que d'ailleurs une explication rationnelle en ait été fournie.

Une illustration encore plus nette de ce que nous avançons est fournie par l'inoculation intraveineuse de globulines extraites du bacille d'Eberth ou des paratyphiques. Ce produit peut être inoculé dans les veines de l'animal à doses très élevées (2 cc. chez le cobaye, 4 à 5 cc. chez le lapin) sans engendrer de troubles morbides appréciables : tout au plus la répétition des injections amènerait-elle à la longue un certain degré d'amaigrissement. Or la même épreuve faite chez l'homme, et à des doses infimes proportionnellement au poids corporel, donne des résultats très différents : l'injection de 2 à 10 de cc. de globulines détermine constamment, dans les heures qui suivent, un frisson

plus ou moins marqué, accompagné d'une élévation thermique qui peut atteindre 39°, 40° et même davantage. Selon les cas, la température revient à la normale dès le lendemain ou persiste pendant 48 heures. Il existe des différences assez notables dans l'étendue des phénomènes réactionnels, mais ceux-ci sont toujours très marqués.

Si nous ajoutons que des globulines extraites de divers microbes, tels que le *B. abortus*, le bacille de Ducrey par exemple, peuvent être injectés dans les veines jusqu'aux doses de 1 cc. 5, 2 cc., sans déterminer le moindre épisode fébrile (la température étant prise toutes les trois heures), on voit encore qu'il s'agit au cours de la vaccination contre la dothiéntérie d'une réaction spécifique tenant à l'intolérance acquise par le sujet vis-à-vis des antigènes typhiques ou paratyphiques.

Ces constatations viennent singulièrement compliquer le problème des vaccinations antityphiques par voie générale, car on peut se demander jusque dans quelle mesure la méthode est capable de perfectionnements. Si on se heurte en effet à un état de sensibilisation acquis par l'individu vis-à-vis de l'antigène typhique, il est bien évident que l'on aura beau modifier le mode de préparation des vaccins, le pourcentage des réactions qui surviendront à la suite des injections ne sera guère amélioré. En diminuant la richesse antigénique du vaccin, on risquera d'abaisser sa valeur immunisante et tout ce que l'on peut prétendre c'est, à l'aide de certains artifices, de prévenir la survenue chez les

individus hypersensibles de réactions trop brutales.

Nos premiers essais dans cette voie ont consisté à injecter des protéines de bacilles d'Eberth ou de bacilles paratyphiques modifiées par l'action des sucres digestifs.

Nous nous sommes d'abord adressé à la pepsine, l'expérience ayant montré (recherches inédites) que le pouvoir immunisant conféré par ces protéines n'est nullement diminué sous l'influence du ferment : un lot de souris ayant reçu 2/10 cc. de protéines de bacilles d'Eberth digérées par la pepsine résistent à l'inoculation d'épreuve, aussi bien qu'un second lot traité antérieurement par l'injection d'une même dose de globulines non modifiées.

Les constatations faites chez l'homme à la suite d'inoculations de vaccin ainsi préparé ont été les suivantes :

Jusqu'aux doses de 1 cc., l'injection est bien tolérée et ne provoque qu'une réaction minime ; tout au plus peut-on noter une légère ascension thermique qui ne dépasse en aucun cas 38°. Au delà de 1 cc. on observe constamment des réactions locales et générales, bien entendu variables selon les sujets, mais qui, dans l'ensemble, sont indiscutablement moins vives qu'après l'injection de doses similaires de globulines ; l'endolorissement est moins profond, la température retombe dès le lendemain à la normale ; toutefois il est impossible d'empêcher la survenue d'une brève ascension thermique atteignant 38°5 à 39°5 vers la 10^e ou 12^e heure après l'inoculation.

Il n'est pas douteux que chez des sujets pusillanimes, cette méthode, si compliquée soit-elle, mérite d'être

retenue. Elle met à l'abri, dans une large mesure, des réactions d'ordre protéinique banales et diminue en plus la violence des réactions générales spécifiques chez des individus sujets hypersensibilisés. Il n'en reste pas moins què, dès qu'on injecte des doses élevées d'antigène, on expose le sujet à la survenue d'un accès fébrile plus ou moins notable.

Il était intéressant de rechercher si, en poursuivant la digestion des albuminoïdes du bacille typhique, on ne parviendrait pas à obtenir des vaccins, qui injectés à l'homme, fussent parfaitement tolérés. Une question préjudicielle se posait d'abord, celle de la valeur immunisante des produits ainsi désintégrés. L'expérience montre (recherches inédites) que des protéines soumises à la double action de la pepsine et de la trypsine, puis inoculées à la souris, possèdent une valeur préventive deux fois moindre que les mêmes protéines traitées seulement par la pepsine. Cette influence de la digestion tryptique sur la valeur préventive des produits solubles extraits du bacille d'Eberth diminuait l'intérêt des recherches puisqu'elle oblige à inoculer des doses deux fois plus élevées. Dans ces conditions, le bénéfice nous est apparu illusoire. Les sujets, qui reçoivent, en une seule injection sous-cutanée 2 cc. $1/2$ à 3 cc. de protéines de bacille d'Eberth digérées par la pepsine et la trypsine, présentent des réactions inflammatoires locales et une exacerbation thermique dans les heures qui suivent, comparables à celles que détermine l'injection, à dose moitié moindre, de protéines extraites du bacille d'Eberth et digérées sim-

plement par la pepsine. Aussi n'avons-nous pas persévéré dans cette voie.

De telles expériences montrent assez que les méthodes de vaccination antityphique par voie générale risquent encore longtemps d'imposer, à une certaine catégorie de sujets tout au moins, des accidents éphémères. L'emploi des vaccins renfermant un excipient huileux et ne permettant par conséquent qu'une diffusion plus lente de l'antigène dans l'organisme, a marqué un certain progrès, encore que, d'après nos constatations personnelles, cette méthode ne mette pas les individus hypersensibles à l'abri de réactions locales et même générales immédiates. Nous pensons avec Lumière que les perfectionnements de demain tiendront en l'emploi de produits microbiens solubles, mais, pour les raisons indiquées, les améliorations obtenues garderont un caractère assez limité.

Avouons même que nous ne croyons pas possible d'ici longtemps l'obtention d'un vaccin complètement inoffensif, si l'on entend par ce terme l'absence constante de toute réaction locale ou thermique. Mais les exigences de l'hygiéniste, qui recourt à cette méthode, se réduisent à éviter les réactions violentes d'une durée de plusieurs jours. Or ce but peut être aisément atteint, même en utilisant les vaccins microbiens tels qu'ils sont actuellement préparés. *Il suffira, ici encore, de pratiquer une intradermo-réaction chez les sujets qui doivent subir la vaccination par voie parentérale.* Dans le cas où le test dermique dénote une hypersensibilité anormale de l'individu vis-à-vis de l'antigène, on diminuera les doses de vaccins à inoculer. L'expérience nous a mon-

tré en effet que, chez tous les sujets soumis pendant la guerre à la vaccination antityphique, et qui présentèrent des réactions très violentes, l'inoculation dans le derme de l'antigène, pratiquée quelques années plus tard, entraînait l'apparition d'une zone inflammatoire érythémato-papuleuse intense.

Il faut reconnaître d'ailleurs que l'inverse n'est pas constamment exact et qu'on n'observe pas toujours un parallélisme entre les réponses fournies par les injections intradermiques et sous-cutanées de vaccin. Mais la concordance est pourtant, dans la majorité des cas, suffisante pour que l'appréciation d'une intradermo-réaction très positive doive faire craindre l'éclosion de vifs phénomènes généraux lors de l'inoculation parentérale de vaccin.

Mais ne risque-t-on pas, en diminuant les doses de vaccin injecté, de conférer une immunité moins solide et surtout moins durable ? Seule une observation très étendue, portant sur un nombre considérable de sujets permettra de répondre définitivement à la question posée. Il n'est pas en définitive, comme l'écrit Vincent, de meilleure preuve de l'état d'immunité conféré par les injections de vaccins, que la résistance de sujets, traités à l'infection typho-paratyphique. Néanmoins, l'appréciation du taux des anticorps chez les vaccinés est un test capable, dans une certaine mesure, de renseigner sur la valeur respective des vaccins employés et sur leur meilleur mode d'administration (1). On sait

(1) On verra dans le chapitre suivant, qu'il existe, à notre avis, un test beaucoup plus fidèle.

d'ailleurs que ce procédé a servi de guide aux expérimentateurs, pour l'établissement de la posologie. Or, en retenant comme test le pouvoir agglutinant du sérum, nous avons constaté le fait suivant : chez les sujets naturellement sensibilisés vis-à-vis de l'antigène typhique, l'injection d'une dose déterminée de vaccin (et qui est suivie d'une réaction générale) engendre une élévation du pouvoir agglutinant beaucoup plus marquée que ne le ferait l'inoculation d'une dose double de vaccin chez un sujet indifférent. Cela veut dire que l'individu sensibilisé se trouve dans un état d'aptitude réactionnelle particulière vis-à-vis de l'antigène typhique, et qui l'incite à élaborer une proportion beaucoup plus élevée d'anticorps. Sans doute faut-il incriminer l'influence des réactions inflammatoires qui suivent l'introduction du vaccin et qui, comme l'a montré Ramon, favorisent dans une telle mesure la production des anticorps, notamment des antitoxines.

Quel que soit le mécanisme invoqué, il n'en reste pas moins que chez les sujets hypersensibles et grâce au conflit créé, les *effets antigéniques du vaccin sont beaucoup plus marqués*. Aussi se trouve-t-on, croyons-nous, autorisé à diminuer chez eux les doses employées habituellement. En agissant ainsi, l'hygiéniste parviendra, sans diminuer l'effet préventif de la vaccination anti-typhique, à restreindre considérablement le nombre des accidents qu'elle est éventuellement susceptible de causer, et qui constituent le seul reproche adressé à une méthode, dont la valeur n'est plus aujourd'hui discutable.

CHAPITRE VIII

ALLERGIE ET IMMUNITÉ

L'immunité antityphique

La rareté de la réapparition de la fièvre typhoïde chez un sujet antérieurement atteint est une constatation clinique bien ancienne qui devait susciter l'espoir de vacciner l'homme contre le bacille d'Eberth. La possibilité d'immuniser les animaux de laboratoire fut démontrée, on le sait, par les expériences mémorables de Chantemesse et Widal, Fränkel et Simmonds. Cependant ces tentatives heureuses, mais inconstantes au dire de certains auteurs, menaçaient de demeurer dans le domaine expérimental, quand Pfeiffer et Kölle en 1896 établirent pour la première fois l'existence de propriétés nouvelles et similaires dans le sang des animaux immunisés et des sujets guéris. Ces savants, inoculant quelques mois plus tard deux sujets normaux avec des bacilles typhiques tués, observaient l'apparition dans leur sérum d'anticorps spécifiques. Il y avait donc là un test humoral commun aux animaux rendus réfrac-

lares, aux sujets guéris d'une fièvre typhoïde et aux individus ayant reçu préventivement du vaccin, qui, mettant en valeur l'efficacité de la vaccination, fit, dès l'origine, attribuer l'état d'immunité typhique à la production de substances immunisantes.

Les premières constatations de Pfeiffer et Kölle les avaient amenés à reconnaître dans le sérum des vaccinés une augmentation du pouvoir bactéricide, cinquante fois plus élevé que chez les sujets normaux, l'épreuve étant faite par injection simultanée dans le péritoine du cobaye du sérum expertisé et de bacilles d'Eberth virulents. De plus, les humeurs des vaccinés se montraient douées d'un pouvoir agglutinatif et bactériolytique appréciable *in vitro*. Ces recherches furent reprises et confirmées par Wright et Douglas qui signalèrent, en outre, l'élévation de l'index opsonique. Une telle opinion devait d'ailleurs être mise en doute par Harrison, A. B. Smallman, F. M. G. Tulloch [110], qui admettent seulement une augmentation des « *stimulines* », substances qui, comme les opsonines excitent la phagocytose, mais possèdent la particularité d'être thermostables. Ces auteurs contestent l'existence d'opsonines typhiques véritablement spécifiques. La même opinion est soutenue d'ailleurs par Leishmann.

Durant les dix ans qui vont suivre, l'attention des chercheurs se portera presque uniquement sur l'étude plus précise des propriétés sérologiques acquises par le sérum des vaccinés, tant, à l'époque, celles-ci paraissaient devoir rendre compte de l'immunité typhique. La confrontation des résultats montra bientôt combien

il serait illusoire de trouver dans les examens sérologiques la raison de la protection conférée par le vaccin, et un certain scepticisme ne tarda pas à s'élever à leur égard.

Tout d'abord, il devait paraître singulier à certains bactériologistes de retenir comme test d'immunité l'action bactéricide et bactériolytique étudiée *in vitro* et *in vivo*, puisque le sérum d'un individu normal, si réceptif vis-à-vis de l'infection typhique, possède dans une certaine mesure ces propriétés. L'action lytique *in vitro* du sérum humain sur le bacille d'Eberth résulte des recherches de Stern, Körte et Sternberg [111], de Hahn, de Lobenheimer, de Longcope, de Howard [112-113], d'Al. Georgewitch [114-115], pour citer les principales. Son action protectrice chez la souris a été mise en lumière par L. Gillot [116].

Bien plus, le principe même de la méthode fut attaqué par Körte et Sternberg [111], qui établirent que, chez les typhiques, le titre bactéricide baisse vers la fin de la maladie et surtout pendant la convalescence. Il n'y a pas, disent ces auteurs, de rapport entre le pouvoir bactéricide du sérum et la gravité de l'infection, si bien que des récidives peuvent survenir chez des sujets dont le titre bactéricide du sérum est anormalement élevé. Dans un travail récent, Fiessinger et Cattani [117] concluent qu'il n'existerait chez les typhiques et les convalescents de fièvre typhoïde ni renforcement, ni diminution du pouvoir bactériolytique normal.

Des constatations similaires avaient été faites chez l'animal. O. Teague et H. I. Mc. Williams [118] obser-

vent que le sérum du lapin normal est capable de tuer une grande quantité de bacilles typhiques et paratyphiques et que le sérum de lapin immunisé n'en tue pas davantage. Liebermann et Acel [119] reconnaissent que, chez le cobaye, l'immunité est indépendante des propriétés acquises par le sérum quant à sa teneur en agglutinines et en bactériolysines : toutes ces propriétés humorales peuvent disparaître quelques mois après la vaccination, alors que l'état réfractaire demeure aussi solide. Mêmes constatations chez l'homme (Russel, Leischmann, Moon).

Cette dernière remarque était, à vrai dire, passible d'une objection, car l'on pouvait se demander si chez les animaux antérieurement vaccinés, mais dont le sérum s'est appauvri en anticorps, une nouvelle introduction de virus n'amènerait pas un subit accroissement des substances immunisantes. Le fait fut démontré dans un remarquable travail dû à Rufus Colle [120]. De ses expériences sur le lapin, l'auteur conclut que l'opposition qui existe entre l'absence d'anticorps chez d'anciens typhiques et la résistance qu'opposent pourtant ces malades à une nouvelle infection, n'autorise pas à conclure que l'immunité dont ils jouissent est d'origine cellulaire. L'état réfractaire acquis tiendrait à une aptitude spéciale des cellules à former des anticorps à la première alerte. Un individu, qui a résisté à une première infection typhique, ne serait pas à l'abri de nouvelles atteintes, mais celles-ci n'auraient d'autre résultat que d'exciter la production antitoxique, de la part de cellules qui ont gardé le souvenir de la pre-

mière infection. C'était là, on le voit, l'idée-mère de la « réactivité » que devaient confirmer les travaux récents sur les vaccinations par les anatoxines.

Si importantes que soient les constatations de Rufus Colle pour interpréter aujourd'hui les bonds subis de l'immunité antitoxique en général, elles ne peuvent expliquer l'origine humorale de l'immunité typhique. Comme le faisaient remarquer Liebermann et Acel, l'injection de bacilles d'Eberth chez un ancien typhique ou chez un animal immunisé quelques mois auparavant, ne provoque l'accroissement d'anticorps que dans un délai de 48 heures. Or cette augmentation est trop lente pour pouvoir être utilisée par l'organisme dans la lutte qu'il subit avec le microbe agresseur, et l'état réfractaire est ici acquis, avant que les substances humorales protectrices puissent être décelées.

Il apparaissait donc déjà que l'immunité typhique consécutive à l'infection n'est pas parallèle à l'apparition d'anticorps, et notamment du pouvoir bactéricide. Mais bien plus, la poursuite des expériences montra des divergences considérables dans le taux des anticorps spécifiques qui surviennent après la vaccination. Si Körte et Steinberg, Topfer et Jaffe [121], Widal [122] notent une élévation considérable du pouvoir bactéricide dans les jours qui suivent l'injection de bacilles typhiques tués, Seiffert [123] enregistre des constatations inverses ; il affirme qu'un sérum humain normal est pourvu de propriétés bactéricides, alors que celui des individus vaccinés et des anciens typhiques en est démuné. Aussi l'auteur ne craint-il pas de conclure que

le pouvoir bactéricide serait l'apanage des sujets réceptifs, alors qu'au contraire sa disparition coïnciderait avec l'établissement de l'état réfractaire. Pour Liebermann et Acel, la vaccination du cobaye n'entraînerait pas davantage une élévation du pouvoir bactéricide. Enfin M. Nicolle, C. Jouan et E. Debains [124], étudiant à l'aide d'une technique précise, l'action bactéricide de divers sérums antimicrobiens concluent que le sérum des vaccinés a un pouvoir bactéricide très variable.

Une expérience de Jelin [125] montrant que des bacilles typhiques inclus dans de petits rouleaux de papier-filtre, puis introduits dans le péritoine du cobaye immunisé conservent leur vitalité, laisse entendre combien il serait illusoire de confondre les deux pouvoirs bactéricides *in vitro* et *in vivo*. La remarque en avait été déjà faite par Topfer et Jäffe qui, trouvant *in vitro* par la méthode de Neisser des substances bactéricides dans le sérum des convalescents, constatent *in vivo*, d'après la méthode de Pfeiffer, que l'effet protecteur du sérum est moins accusé. Et si nous ajoutons l'observation déjà ancienne de Marx concernant un sujet vacciné, dont le pouvoir bactéricide était très élevé, et qui néanmoins contracta trois mois plus tard la fièvre typhoïde, on voit que l'immunité typhique acquise par une première infection ou conférée par le vaccin, ne saurait être rapportée au développement d'anticorps bactériolytiques.

C'est là la conclusion à laquelle aboutirent Liebermann et Acel, Jelin, qui considèrent l'immunité comme

étant d'origine cellulaire, le développement dans le sérum d'immunisines ne survenant qu'en surérogation, comme « moyen auxiliaire et superflu » (Liebermann et Acel). Ici, on pourrait cependant faire une réserve et objecter que le rôle des anticorps n'est peut-être pas entièrement négligeable car, selon la remarque de Bordet [126], l'apparition d'agglutinines et d'opsonines facilitent le dépôt des microbes dans les organes internes, et leur accollement contribue à rendre la phagocytose plus aisée. La démonstration en a été donnée par Besredka en 1901, et plus récemment par C. Bull, et L. Bartual dans leurs travaux sur la septicémie pneumococcique [127].

A quels éléments serait donc dévolu le rôle de débarrasser l'organisme immunisé des bacilles typhiques qui viendront l'assaillir ? L'intervention des leucocytes polynucléaires, si importante qu'elle soit, ne paraît pas à elle seule capable de prévenir l'organisme, comme en témoigne l'expérience suivante de Jelin : chez un animal immunisé auquel on injecte préalablement un exsudat leucocytaire, les bacilles typhiques ne disparaissent pas plus rapidement que chez un animal immunisé, mais non préparé. Rappelons pourtant que Tiscornia [128] a montré que des extraits de leucocytes lavés d'un cobaye immunisé contre le bacille typhique protègent un animal neuf vis-à-vis de ce microbe, alors que les extraits de leucocytes lavés de cobaye normal ne le font pas.

Tout en reconnaissant la valeur de la défense phago-

citaire, il paraît aujourd'hui que le rôle essentiel paraît dévolu aux cellules du système réticulo-endothélial, comme l'avait entrevu Broughton-Alcock, et comme l'ont montré ultérieurement les expériences de blocage. Si ces cellules viennent en effet à être préalablement bloquées par l'encre de Chine, on constate chez l'animal auquel on injecte des bacilles d'Eberth virulents le maintien des microbes dans la circulation, bientôt suivi d'une multiplication septicémique. Et pourtant ce blocage entraîne dans le plasma une forte augmentation du pouvoir bactéricide, sans doute parce que les anticorps développés dans les cellules réticulo-endothéliales sont brusquement chassés dans le milieu circulant (Jelin). Par ailleurs, le même auteur inoculant des bacilles typhiques dans la moelle du tibia, a pu suivre leur destruction par les histiocytes. Une telle expérience doit être rapprochée des constatations histologiques faites chez l'homme, au niveau des taches rosées lenticulaires. On a vu plus haut en effet comment les bacilles, qui émigrent au niveau du derme, sont rapidement détruits par les histiocytes (Poehlmann).

Toutes ces recherches aboutissent donc à considérer l'immunité typhique comme d'origine tissulaire, en englobant sous ce vocable l'ensemble des cellules mobiles et des cellules fixes du tissu réticulo-endothélial. Cette immunité générale, qui consisterait en une incorporation rapide des microbes introduits dans l'organisme, serait encore capable de se doubler d'une immunité antitoxique, si l'on en croit les expériences de Nukada et Matzuraki

[129] : ces auteurs ont constaté que le cœur isolé de lapin immunisé contre le bacille d'Eberth, manifeste *in vitro* une résistance absolument remarquable vis-à-vis de l'endotoxine typhique. Nouvelle preuve, écrivent-ils, que l'immunité typhique est une immunité tissulaire et étendue à l'organisme entier.

En face de cette conception, reprise récemment et développée à l'étranger, se place l'opinion soutenue en France par Besredka [130-131-132] et que nous esquisserons à grands traits.

*
* *

Le point de départ des recherches de ce savant réside dans le fait que la vaccination contre les états typhoïdes par voie sous-cutanée confère à l'homme une immunité bien inférieure à celle qui suit une dothiéntérie contractée par la voie buccale. Besredka, reprenant chez le lapin des essais de transmission de l'infection typhique par voie digestive, constate qu'en administrant préalablement de la bile à cet animal, on voit apparaître régulièrement, à la suite de l'ingestion de virus paratyphique, des selles diarrhéiques et un état de cachexie qui entraîne rapidement la mort de l'animal. La bile, par son action desquamante, favorise la pénétration dans la muqueuse des bacilles qui sont doués d'une affinité élective pour l'intestin. Cette électivité se manifeste avec la même netteté, quand, inoculant les microbes par voie intraveineuse, on soumet préalablement l'animal à l'ingestion de bile.

Si l'organe réceptif pour l'infection paratyphique est l'intestin, c'est donc vers lui que doivent être dirigés tous les efforts de vaccination. En sensibilisant préalablement l'animal par la bile et en faisant suivre l'absorption de bile de l'ingestion de virus typhique vivant ou tué, on constate que le lapin est désormais immun, quelle que soit la voie d'introduction microbienne.

Quel est le mécanisme de cette vaccination par voie buccale ? « Il ne repose évidemment pas sur le passage « de l'antigène à travers la paroi intestinale et sur l'éla- « boration d'anticorps dans le sang. Si, dans certains « cas, les anticorps sont présents dans le sang au début « de la vaccination, ils en disparaissent au fur et à me- « sure que celle-ci avance ; il est même fréquent de ne « plus en trouver au moment où l'immunité atteint son « maximum de solidité ». Le mécanisme de la vacci- nation est le même que celui de l'infection : dans les deux cas la bile amorce la muqueuse et favorise le contact intime entre les germes et les cellules de la paroi.

Dès que leur affinité est saturée, les cellules récep- tives ne sont plus en état de fixer ou d'absorber, du virus. Aussi, lorsque dans la suite l'organisme se trouve exposé à une nouvelle infection, les cellules in- testinales deviennent inaptées à réagir, par suite de l'épuisement de leur affinité. Elles ne donnent plus prise à l'infection. Les cellules réceptives étant désen- sibilisées, l'immunité de l'intestin se confond avec celle de l'organisme entier. C'est donc, pour Besredka, l'im- munisation locale qui commande à l'immunité de l'ani-

mal ; si la vaccination sous-cutanée est efficace, c'est en raison de l'affinité de l'intestin pour les vaccins introduits sous la peau. Ils ne deviennent efficaces qu'après avoir atteint, au bout du long itinéraire qui leur est imposé, les cellules réceptives de la paroi intestinale. Pour cette raison, la voie de vaccination la moins détournée est la voie buccale et c'est elle qui assurerait le maximum de sécurité.

Nous avons résumé brièvement, en raison de sa notoriété, la conception de Besredka sur l'immunité typhique. L'originalité de ses travaux tient avant tout dans le mécanisme purement local de l'immunisation qu'ils mettent en valeur. La possibilité de vacciner les animaux *per os* contre les bacilles typhiques ou paratyphiques est un fait absolument démontré et, au surplus, Wright, le premier en 1904 [133], puis Löffler en 1906 [134], Kutcher et Meinicke [136] à la même date, Courmont et Rochaix [137], enfin Lumière [105] en avaient apporté des preuves non douteuses. Les statistiques qui ont été fournies durant ces dernières années paraissent également établir l'intérêt prophylactique de cette méthode vaccinale.

Où Besredka se sépare de ses devanciers, c'est sur la compréhension de l'effet protecteur du vaccin. Les auteurs qui, jusqu'alors, s'étaient attachés à l'étude de la vaccination typhique par voie buccale, n'avaient vu là qu'un mode d'administration pratique de l'antigène, permettant d'obtenir une immunité générale et d'origine humorale. C'était appliquer à la prévention des états typhiques un procédé déjà employé pour réaliser

certaines immunités antitoxiques ou antimicrobiennes. Qu'il nous suffise de rappeler ici les expériences de Wassermann montrant la possibilité d'immuniser à travers la paroi intestinale contre la ricine et l'abrine, celles de Dopter établissant qu'on peut vacciner différents animaux *per os* contre le bacille dysentérique. Dans le même ordre d'idées, Ramon et Grasset obtiennent chez l'animal une immunité antidiphthérique par voie digestive, Weinberg et Goy réalisent pareillement la vaccination antibotulinique. La méthode est appliquée avec le même succès par Ch. Nicolle, contre la fièvre méditerranéenne, Brocq-Rousseu, Truche et Urbain, contre la typhose aviaire, Léger et Baury, contre la peste, Kimura, contre le pneumocoque, enfin Antoine et Wagemans contre la vaccine.

Cette série de travaux, dont nous ne donnons qu'une très incomplète énumération, montre que certains antigènes traversent le tractus digestif sans subir une désintégration complète et, pénétrant dans le système circulatoire, parviennent à impressionner l'économie, assurant ainsi une immunité générale. Pour Besredka au contraire la vaccination antityphique, comme la vaccination antidysentérique [137], engendre une immunisation purement locale, cellulaire, intéressant uniquement la paroi intestinale, d'où la supériorité de la voie buccale sur la vaccination sous-cutanée. C'est le bien-fondé de cette conception que nous voudrions envisager.

Rappelons tout d'abord qu'en ce qui concerne le mécanisme de l'immunité dysentérique par voie buc-

cale, les critiques n'ont pas tardé à s'élever. On les trouvera exposées dans le mémoire de Blanc et Caminopetros [138]. Résumant les nombreux travaux parus sur l'immunisation *per os* du lapin, ces auteurs concluent : « Un fait paraît établi, c'est que, même par voie buccale, la toxine dysentérique donnée à de fortes doses peut être absorbée. La preuve en est dans le grand nombre d'animaux qui meurent au cours de la vaccination avec des phénomènes nerveux et des lésions intestinales, et aussi dans l'apparition dans le sérum d'un pouvoir antitoxique marqué ». Ainsi, vis-à-vis d'un germe doué d'un entérotropisme aussi accusé que le bacille dysentérique, la preuve n'est nullement établie que l'immunité conférée résulte d'une vaccination de la muqueuse intestinale, et non de propriétés humorales acquises sous l'influence du passage de la toxine plus ou moins modifiée au travers de la muqueuse digestive.

Or, les objections vont s'élever, tout aussi nombreuses, lorsque l'on vient à aborder l'étude de la vaccination antityphique *per os*. Admettre que la protection ainsi conférée résulte d'une immunité intestinale locale, c'est reconnaître *a priori* que de toutes les cellules de l'économie, seules les cellules du tractus digestifs sont sensibles au virus. Il est certain qu'opérant avec le bacille paratyphique B, Besredka s'est servi d'un germe qui possède une activité très marquée sinon exclusive (à l'exception de la vésicule biliaire) pour le lapin. Mais en va-t-il de même du bacille typhique ? Besredka reconnaît lui-même que

son entérotropisme est un peu moins marqué que celui du bacille paratyphique B. On pourrait même ajouter que cet entérotropisme est parfois très faible : la remarque en avait été faite par F. Néri [139] et nous avons eu l'occasion de le vérifier. En inoculant par voie intraveineuse des échantillons de bacilles typhiques récemment isolés chez l'homme, nous avons constaté à maintes reprises et avant la période agonique, l'existence d'une septicémie typhique très accusée. Il nous est même arrivé d'obtenir, avec des souches très virulentes, la mort par septicémie en 24 heures, alors que l'animal ne présentait aucune diarrhée. Ici l'entérotropisme était nul. Et pourtant les animaux immunisés préalablement par voie digestive résistaient à l'inoculation intraveineuse du même échantillon. Dira-t-on que dans ces expériences, l'immunité conférée par voie buccale n'avait assuré qu'une vaccination de l'intestin ? On conçoit mal comment cette vaccination des cellules intestinales ait pu protéger l'animal contre une infection d'allure septicémique. Aussi la conclusion de Néri, que nos expériences viennent entièrement confirmer, est qu'en l'absence de tout entérotropisme, aucun fait n'appuie l'hypothèse d'une immunité typhique, de caractère local, intestinal.

Reste la question des anticorps. Il n'est pas douteux en effet que l'absorption de bacilles typhiques par la bouche ne s'accompagne que très inconstamment d'une élaboration d'anticorps spécifiques : pourtant des agglutinines sont susceptibles de faire leur apparition dans le sérum sanguin, lorsque les animaux ont été soumis

deux fois à l'ingestion de bacilles d'Eberth. Au surplus, les résultats concernant les anticorps sont loin d'être concordants et nous n'en voulons pour preuve que le travail récent de Reiter [140]. Cet auteur, rejetant l'emploi de la bile (indispensable d'après Besredka), et administrant à des lapins une solution aqueuse de benzoate de soude, puis deux heures plus tard 10 cc. de bacilles typhiques tués à 60°, réussit à provoquer chez ces animaux des anticorps bactéricides, capables de protéger le cobaye contre une injection mortelle de bacilles d'Eberth. Il constate de même une élévation du pouvoir agglutinant du sérum qui peut aller de 1 pour 40 à 1 pour 640. La question, ajoute-t-il, reste ouverte de savoir si la muqueuse de l'intestin joue un rôle spécial dans la production des substances protectrices. En tout cas, l'immunité réalisée *per os* n'est pas localisée à l'intestin, elle est générale.

L'absence constante d'anticorps, eût-elle été démontrée, n'aurait point d'ailleurs suffi à établir l'origine locale de l'immunité conférée. Comme l'écrivait récemment Renaux [141] : « il est fort probable que le virus
« ingéré ne traverse pas le tractus digestif sans subir des
« modifications dans sa composition chimique. A des
« albumines microbiennes modifiées, partiellement dé-
« gradées, correspondent, selon toute vraisemblance,
« des anti-albumines également différentes. Nous ne
« sommes donc pas fondés à exiger l'identité des immu-
« nisées par voie digestive et de celles déterminées par
« l'injection sous-cutanée ».

Cette citation d'E. Renaux situe très exactement le pro-

blème. La vaccination *per os* soulève en effet la question de savoir dans quel état de dégradation les albumines microbiennes soumises à l'action des ferments digestifs vont pénétrer dans l'économie. Il se peut, qu'attaquées par les enzymes, ces protéines successivement transformées en peptones et en acides aminés, soient encore susceptibles d'impressionner l'économie, tout en étant incapables de susciter l'apparition d'anticorps. La preuve peut en être donnée chez l'animal et chez l'homme.

Des expériences inédites, poursuivies au Laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard, montrent qu'en effet des protéines de bacilles typhiques, digérées par la pepsine, la trypsine, puis l'érepsine, de manière à être transformées en produits abiurétiques, peuvent être injectées au lapin par voie intraveineuse sans engendrer l'apparition d'anticorps décelables *in vitro*. Pourtant, les animaux, inoculés ultérieurement avec une dose mortelle de bacilles virulents, se montrent réfractaires, alors que les témoins succombent et que l'hémoculture, pratiquée chez eux à la période agonique, révèle l'existence d'une septicémie typhique.

C'est là, nous semble-t-il, une démonstration de la scission qui s'est opérée dans les différentes qualités antigéniques des vaccins sous l'influence des ferments digestifs, et d'une immunité qui, bien que générale, est acquise sans la production contemporaine d'anticorps.

Rapprochons ces constatations de celles qui ont été faites chez l'homme. On a vu la fréquence avec laquelle l'injection intradermique chez un sujet sain d'extraits

concentrés de colibacilles met en évidence un état de sensibilisation vis-à-vis des protéines constitutives de ce microbe. Et pourtant, le pouvoir agglutinant du sérum humain à l'égard du colibacille est faible et souvent nul. C'est là un nouveau témoignage que l'intestin laisse passer dans le torrent circulatoire l'antigène colibacillaire sous un état tel, qu'incapable de permettre la production notable d'anticorps, il puisse encore impressionner l'économie. Et si nous rappelons que chez les lapins, qui ont, à deux reprises, absorbé des bacilles d'Eberth tués, les intradermo-réactions, pratiquées à l'aide de protéines typhiques, deviennent dans 50 % des cas positives, on voit que ce test cutané met indirectement en évidence le passage, au cours de vaccinations *per os*, de l'antigène typhique. *D'où la conclusion que les anticorps correspondent à la pénétration parentérale de protéines non dégradées ou incomplètement dégradées, mais que leur absence ne permet pas de conclure à l'évanouissement de toutes les propriétés antigéniques.* Celles-ci ont pu conférer une immunité d'ordre général que les méthodes jusqu'alors employées sont simplement incapables de mettre en évidence.

Ainsi avec Gay, Néri, Reiter et E. Renaux, pour citer les auteurs des plus importants travaux critiques, sommes-nous amené à reconnaître que la conception d'une immunité typhique purement intestinale, conférée par l'ingestion de vaccin, n'est nullement démontrée. L'immunité acquise par voie digestive contre les infections typho-paratyphiques est une immunité générale, due au passage de l'antigène dans la circulation; tout

comme le réalisent les autres vaccinations antimicrobiennes ou antitoxiques obtenues à la suite d'ingestion de germes tués ou de leurs poisons. Mais, contrairement aux vaccinations antitoxiques *per os*, l'immunité antityphique acquise par la même voie, ne s'accompagne qu'irrégulièrement de la production d'anticorps, en raison sans doute de la résistance moins grande de l'antigène aux actions hydrolytiques.

L'ensemble des faits exposés jusqu'ici amène donc à la conclusion que l'immunité typhique ne peut s'expliquer ni par le développement d'anticorps dans le sérum des vaccinés ce que démontre une fois de plus l'efficacité des vaccinations par voie buccale), ni par un état réfractaire de la muqueuse intestinale. La protection conférée par le vaccin relève d'une immunité cellulaire générale, dans laquelle les éléments du système réticulo-endothélial jouent le rôle le plus effectif. Sous quelle influence ces cellules ont-elles acquis le pouvoir de réagir au contact du bacille d'Eberth, au point de rapidement le détruire ?

C'est ce que nous allons désormais examiner.

*
* *

Il était naturel que, lors des premières recherches sur l'immunité typhique, les expérimentateurs se soient efforcés, après les belles découvertes de Bordet, d'en trouver la raison dans la présence de propriétés humorales nouvelles. La notion d'allergie, qui devait suivre de si près la découverte de l'anaphylaxie, n'était pas encore

édifiée, et nul ne se serait aventuré à rechercher dans le test des intradermo-réactions l'un des témoignages les plus évidents des effets exercés sur l'organisme par le vaccin.

Disons-le dès maintenant, la question des rapports qui régissent l'allergie et l'immunité typhique se trouvera d'ailleurs à l'origine mal posée. Les premiers auteurs qui pratiquent des cuti ou des intradermo-réactions chez les convalescents de dothiémentérie, et observent leur caractère positif, concluent qu'il s'agit là d'un test d'immunité. Ils ne tiennent pas compte que ces réactions étaient apparues dès le début de la maladie, alors que de toute évidence le malade n'avait pas encore acquis l'état réfractaire. Leur signification exacte leur échappe. Aussi, s'il est vrai que les phénomènes de sensibilisation peuvent jouer un grand rôle, comme nous allons l'indiquer, dans l'établissement de l'immunité, ce lien devait rester un certain temps méconnu.

Ces réserves faites, constatons que les premiers, Goodman et Sutter, en 1909 [17] ayant obtenu chez sept typhiques convalescents et chez un pneumonique atteint récemment de dothiémentérie, une intradermo-positive, concluent que cette méthode constitue un test de l'immunité typhique.

Quatre ans plus tard, Gay et Force [18], par inoculation cutanée de « typhoïdine », observent des réactions positives chez les typhiques dans 95 % des cas. Ces auteurs ont l'idée d'appliquer la même technique à des sujets vaccinés : sur 15 soldats ayant reçu sous la peau des corps microbiens tués, 9 fournissent une réponse

positive à l'inoculation intradermique de « typhoïdine » ; sur 25 étudiants inoculés avec du vaccin sensibilisé, 25 répondent d'une façon identique. Frappés de la similitude des résultats obtenus chez les anciens typhiques d'une part, chez les vaccinés de l'autre, Gay et Force inclinent à penser que les réactions positives sont l'indice de l'établissement d'un état réfractaire.

Cette conception se précise bientôt dans l'esprit de Gay et de son collaborateur Claypole [23]. Tous deux soumettent leurs vaccinés à une double épreuve : intradermo-réaction et recherche du pouvoir agglutinant du sérum. Ils reconnaissent que le taux des agglutinines ne peut donner aucune indication sur la durée et le degré d'immunité ; les intradermo-réactions à la « typhoïdine » constituent un procédé autrement fidèle, car elle persiste plus de deux ans après la vaccination, alors que les agglutinines ont disparu du sérum ; elles permettent d'affirmer que l'organisme subit encore les effets du vaccin antérieurement injecté.

Une manière de voir similaire est adoptée par Nichols [28]. Constatant que 75 % des vaccinés réagissent positivement aux inoculations intradermiques, cet auteur se demande si le procédé ne serait pas l'indice d'une immunité acquise. Il pense toutefois que l'état réfractaire conféré par le vaccin survit à la période au delà de laquelle la réaction redevint négative.

C'est également à la même conclusion qu'aboutissent les travaux de E. Pulay [24].

Kilgore [25] veut introduire plus de précision dans cette recherche en introduisant sa notion du « typhoï-

din quotient ». Rappelons que ce rapport exprime les différences quantitatives entre les réactions obtenues comparativement avec l'injection de bouillon simple et d'un filtrat de bacilles typhiques. L'auteur estime que lorsque le quotient est égal à 1,5, aucune conclusion ne peut être tirée : mais chez les sujets dont le quotient dépasse 2, l'état d'immunité aurait été acquis.

Le travail de Force et Stevens [27] apporte une confirmation quasi expérimentale de la valeur de la méthode. Sur 152 vaccinés depuis un à cinq ans, 84 seulement présentaient une réaction positive ; 13 d'entre eux avaient été avant toute vaccination soumis à l'épreuve qui avait fourni un résultat nul : sous l'effet de la vaccination, on vit la réaction virer chez 10 sujets, caractère qui met en valeur sa spécificité. Tous les vaccinés, concluent les auteurs, n'acquièrent donc pas le pouvoir de réagir ultérieurement vis-à-vis de l'antigène déposé dans le derme ; que cette éventualité serait l'indice d'une absence d'immunisation. Ils ont pu en effet observer le cas suivant qui leur paraît édifiant : deux individus qui après injection de vaccin s'étaient montrés indifférents vis-à-vis de l'injection intra-dermique de « typhoïdine », contractèrent dans un bref délai la fièvre typhoïde. D'où leur conclusion que l'intradermo-réaction peut servir de mesure du degré d'immunité.

Laissant actuellement de côté tout essai d'interprétation, nous devons donc reconnaître que l'ensemble des auteurs qui, chez les vaccinés, ont pratiqué des injections intradermiques d'antigène, obtiennent des réactions positives dans un nombre très élevé de cas.

Désirant nous faire une opinion personnelle, et avant même d'avoir connu les travaux précédents, nous avons institué une expérience similaire sur des sujets, débiles mentaux, hospitalisés à Bicêtre dans le service du Docteur Paul Camus que nous tenons à remercier ici. Grâce à son obligeance nous avons pu, chez 49 enfants âgés de 6 à 15 ans, pratiquer une injection intradermique d'antigène, puis, le résultat noté, leur inoculer à deux reprises 1 cc. puis 2 cc. de vaccin T. A. B. Après chaque injection, la température fut prise de manière à apprécier les réactions thermiques. 21 jours après la dernière injection, on pratiqua une nouvelle inoculation intradermique d'antigène, de façon à mesurer les différences de réponse de l'organisme soumis aux injections de vaccin.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

Avant toute vaccination, 16 sujets, soit 33 %, présentaient une réaction positive : légère papule lenticulaire chez 11 sujets, et qui, chez 5 autres se montra plus étendue (2 cm.) ; l'antigène employé consistait en une solution de globulines de bacilles d'Eberth diluées au 1/20. Sous l'influence du vaccin, les réactions s'accrochèrent dans 11 cas, demeurèrent identiques dans 5 cas et parurent s'atténuer chez un sujet.

33 enfants, soit 67 %, ne réagissaient pas avant la vaccination, à l'insertion intradermique d'antigène ; 23 d'entre eux offrirent ultérieurement une réaction positive ; chez les 10 autres le résultat fut inchangé.

Rapprochant ces deux statistiques on constate donc que chez 34 sujets sur 49, soit dans 68 % des cas les

réponses fournies par l'inoculation intradermique d'antigène étaient ici devenues positives et là notablement plus intenses.

Une deuxième expérience qui consista à pratiquer des adultes, anciens vaccinés, des inoculations intradermiques d'antigène plus concentré (globulines de bacilles d'Eberth diluées en 1/4) nous a fourni des résultats sensiblement identiques, puisque l'intradermo-réaction se montra positive dans 75 % des cas.

Il était intéressant de rechercher les relations qui peuvent exister entre les variations du test cutané sous l'influence de la vaccination, et l'apparition dans le sérum d'anticorps, agglutinines ou sensibilisatrices. La lecture des résultats obtenus montre qu'on ne saurait établir aucun parallélisme entre les deux phénomènes. C'est ainsi par exemple, que l'on voit des sujets, dont l'intradermo-réaction n'a point subi de virage, présenter pourtant un pouvoir agglutinatif assez élevé (1/200) et un pouvoir fixateur égal à 15 unités par cc. Inversement, alors que l'inoculation d'antigène suscite après la vaccination une réponse inflammatoire vive, le taux des agglutinines sériques vis-à-vis du bacille d'Eberth ou des paratyphiques peut ne s'accroître que faiblement (1/25) et le taux des sensibilisatrices ne pas dépasser 10 unités par centimètre cube.

Ajoutons que l'intensité des réactions thermiques ou générales occasionnées par le vaccin, qui d'une manière manifeste, influence l'élévation du taux des anticorps (spécialement des agglutinines), ne paraît pas avoir d'action sur le sens des réactions cutanées.

Le travail de Kolmer et Berge [29], que nous avons pu consulter depuis lors, relate des faits similaires. Ces auteurs constatent qu'entre la réaction à la « typhoïdine » d'une part et l'apparition d'agglutinines dans le sérum d'autre part, il n'existe aucune relation définie. Chez 22 sujets vaccinés depuis plus ou moins de temps, le taux des agglutinines oscillait entre 1/45 et 1/2500, et pourtant 13 seulement d'entre eux réagissaient fortement à la « typhoïdine ». Même absence de parallélisme entre les variations du test cutané et l'apparition d'une sensibilisatrice : chez 22 vaccinés, on observait 10 fois l'existence dans le sérum d'un pouvoir fixateur, alors que 7 seulement d'entre eux réagissaient à la « typhoïdine ». Kolmer et Berge ont également recherché les relations entre le pouvoir bactériolytique du sérum des vaccinés et le test cutané à la « typhoïdine » ; ils concluent, une fois de plus, qu'aucun rapprochement ne peut être fait entre les résultats fournis par l'intradermo-réaction et l'intensité du pouvoir bactéricide du sérum apprécié *in vitro*.

Comparée aux travaux antérieurs, notre statistique ne fait qu'en confirmer les résultats globaux. Sans doute quelques différences individuelles, tenant au pouvoir antigénique plus ou moins riche des produits employés pour l'épreuve intradermique, peuvent-elles être notées, mais un fait reste acquis : *dans 75 % des cas environ la vaccination des sujets normaux rend positive une intradermo-réaction faible ou nulle jusqu'alors.* L'intensité des réponses fournies par le test cutané n'atteindra dans aucun cas celle obtenue chez les anciens

typhiques (et l'accord sur ce point est unanime) mais les différences observées avant et après la vaccination sont assez fortes pour que le phénomène garde toute sa valeur.

Le moment est venu d'en tirer sa signification.

*
* *

De tous les auteurs que nous avons jusqu'alors cités, Kolmer et Berge paraissent les seuls à avoir entrevu l'interprétation exacte du fait qu'ils contribuèrent à mettre en lumière. Etudiant les réactions obtenues à l'aide de la « typhoïdine », ces auteurs en effet les considèrent comme l'expression d'un phénomène d'hypersensibilité ou, ajoutent-ils, « d'anaphylaxie cutanée ». Ce test, qui jusqu'alors avait été tenu pour le meilleur garant de l'immunité typhique prend sa signification véritable, celle d'une simple manifestation d'intolérance. *Désormais la question des rapports étroits qui existent entre l'immunité et l'allergie typhique se trouvera implicitement posée.*

Jusqu'ici, en effet, nous n'avons envisagé l'allergie typhique que comme la conséquence du conflit de l'organisme avec les microbes vivants et leurs produits de désintégration. L'existence chez les sujets sains d'un certain degré d'intolérance vis-à-vis des constituants du bacille d'Eberth ne saurait aller à l'encontre de cette manière de voir, car elle résulterait, avons-nous dit, d'une cosensibilisation acquise par l'organisme à l'égard de microbes vivant dans le tractus intestinal et plus

ou moins apparentés au bacille d'Eberth. Mais cette formule doit être désormais élargie puisque l'inoculation parentérale, comme l'ingestion à doses beaucoup plus fortes de microbes tués, est capable de déterminer dans l'organisme, à un plus faible degré il est vrai, l'état d'allergie que réalise l'infection. C'est là une propriété dévolue aux albumines du bacille d'Eberth ou des bacilles paratyphiques, mais qui reste l'apanage de quelques espèces microbiennes ; il nous suffira de rappeler qu'au cours de deux infections telles que le chancre mou et la fièvre de Malte qui sensibilisent à un si haut degré l'organisme vis-à-vis de l'antigène homologue, aucun phénomène similaire ne peut être provoqué par l'injection de bacilles de Ducrey tués (expériences inédites) ou de mélitine (E. Burnet).

Or l'épreuve de l'intradermo-réaction vient immédiatement extérioriser le changement d'état qui s'est opéré dans l'organisme du vacciné. Jusqu'alors celui-ci se montrait presque totalement indifférent vis-à-vis des constituants antigéniques du bacille d'Eberth, et le dépôt dans le derme de petites quantités de corps microbiens tués ou d'extraits protéiniques, n'entraînait aucun phénomène inflammatoire local. Il fallait inoculer des doses relativement importantes pour vaincre cette indifférence. *Au contraire, sous l'influence de la vaccination, l'inoculation intradermique d'une très faible quantité du même produit va être immédiatement l'occasion d'une réaction inflammatoire in loco, montrant la violence et la rapidité avec laquelle l'organisme attaque, disloque, et digère sur place les corps microbiens tués ou les extraits so-*

lubles insérés dans la peau, si bien que l'hypersensibilité acquise ou exagérée par la vaccination va hâter la désintégration de l'antigène.

A l'aide de ces constatations, essayons de nous représenter le premier stade de l'infection typhique chez un sujet normal et chez un vacciné. On sait désormais que, pénétrant à travers la muqueuse intestinale chez un individu jusqu'alors sain, le bacille d'Eberth s'en va coloniser dans les ganglions lymphatiques jusqu'au moment où éclatera la septicémie : c'est la phase d'incubation de la maladie ou période de latence, durant laquelle l'organisme, indifférent vis-à-vis de l'antigène typhique, se laisse surprendre par le microbe agresseur. La pullulation de celui-ci dans un tissu qui se prête si aisément à la défense, et alors qu'à ce moment de l'infection les cellules leucocytaires seraient capables d'en assurer à peu de frais la totale destruction, montre assez que les germes n'ont pas éveillé des réactions inflammatoires d'une ampleur suffisante pour en provoquer rapidement la lyse.

Il en ira tout autrement chez le sujet qui a subi les effets de la vaccination antityphique. Sensibilisés vis-à-vis de l'antigène, les cellules leucocytaires ou les éléments du tissu réticulo-endothélial vont rapidement réagir vis-à-vis du microbe qui tend à coloniser dans les formations lymphatiques. A la faveur d'une brusque réaction inflammatoire, les germes seront phagocytés puis lysés, et l'infection tournera court. Pour être inappréciables, les mêmes phénomènes inflammatoires que l'expérimentateur provoquait dans le derme par

injection d'antigène, se renouvelleront dans les tissus profonds, dès que la lyse microbienne sera amorcée. *Autrement dit, c'est à l'état d'allergie, à l'hypersensibilité acquise sous l'effet des vaccins, agissant en tant qu'albumine hétérogènes, que le sujet devra d'échapper à l'infection qui le menaçait.* Une crise d'intolérance brusque viendra hâter la résorption du foyer infectieux qui risquait de s'étendre, et cette hypersensibilité, origine de la protection conférée, n'est pas l'apanage d'une cellule ou d'un système cellulaire, elle appartient à l'ensemble des cellules des différents tissus si bien que, tour à tour, les expérimentateurs ont pu invoquer le rôle défensif joué ici par les leucocytes, là par les cellules endothéliales.

Il suffit d'ailleurs de se rapporter aux examens histologiques des taches rosées lenticulaires, pour se convaincre de la facilité avec laquelle les histiocytes détruisent le bacille d'Eberth. Une telle constatation, faite à la période d'état de la fièvre typhoïde, restait jusqu'alors assez surprenante, car elle posait la question de savoir pourquoi, lors du premier stade de l'infection, ce même système cellulaire s'était montré si défaillant. Ce n'est pas évidemment parce qu'à la période d'état de la fièvre typhoïde le malade a acquis l'immunité, que les microbes sont si facilement englobés et détruits, c'est parce que désormais la sensibilisation acquise hâte le procès inflammatoire. *Si bien que cette étude nous amène à reconnaître que le phénomène allergique n'est point un stade de l'immunité typhique, moins encore un incident fâcheux survenu au*

cours de l'établissement de cet état, il en est la raison même.

Cette conception qui s'est progressivement fait jour dans notre esprit est née de constatations récentes sur le mode d'action de la vaccinothérapie spécifique. Une étude portant sur les maladies infectieuses les plus diverses susceptibles d'entraîner l'état allergique, a montré que plus les malades sont sensibilisés vis-à-vis de l'antigène homologue, plus les phénomènes inflammatoires provoqués par le vaccin seront rapidement suivis de la guérison. C'est dans la mesure où le sujet est devenu intolérant à l'égard de l'antigène microbien, que la crise brusque d'hypersensibilité qui suit l'injection de vaccin, permet la résorption du foyer infectieux ; à tel point, que sur l'aperçu d'une simple intradermo-réaction, il est possible, par avance, de prédire l'efficacité ou non du traitement institué. Ici encore l'état d'allergie crée par l'infection active au niveau du foyer l'étendue des réactions inflammatoires.

Vaccination typhique et vaccinothérapie représentent à notre sens deux moments dans la constitution de l'état allergique :

En pratiquant la vaccination, l'hygiéniste se propose d'introduire dans l'organisme la protéine hétérogène qui créera l'intolérance spécifique. C'est en somme l'injection préparante dans l'expérience fondamentale de Ch. Richet. Pénétrant, lors d'une contamination dans l'économie, mais en petite quantité, les bacilles d'Eberth ou les microbes paratyphiques en susciteront le deuxième temps. Crise d'hypersensibilité ou, disons-le

dès maintenant, crise d'anaphylaxie, mais à bas bruit, parce qu'elle surviendra alors que le microbe commence à peine à se développer et que l'antigène ou mieux la protéine avec laquelle l'économie est aux prises ne s'y trouve qu'en quantité minime.

En recourant à la vaccinothérapie, le médecin a laissé à l'infection déjà constituée et aux produits de lyse microbienne déversés dans l'organisme le soin de constituer le premier temps de l'acte anaphylactique ; son rôle se bornera par l'injection de vaccin, à en provoquer la deuxième phase. Crise d'hypersensibilité, mais cette fois nécessairement bruyante, en raison de la dose considérable d'antigène injecté, et volontairement bruyante, parce que les phénomènes inflammatoires suscités doivent avoir une ampleur suffisante pour résorber les multiples foyers infectieux déjà organisés.

Ici la prévention, là la guérison conférée par le vaccin, reconnaissent à leur origine une simple hypersensibilité cellulaire.

La compréhension de l'immunité typhique que nous soutenons ici n'est pas entièrement nouvelle. Si pour la première fois elle se trouve appliquée à une maladie infectieuse humaine, on en trouverait l'expression dans la théorie générale de l'immunité récemment développée par Metalnikoff [142-143]. Au cours de ses recherches chez *Galleria Mellonella*, ce biologiste fut conduit à reconnaître que des chenilles qui supportent très bien des doses mortelles de vibron cholérique virulente,

sont plus sensibles que les chenilles normales non immunisées, vis-à-vis de doses fortes du virus. Même expérience chez les cobayes à l'égard du vibrion cholérique : les animaux immunisés vis-à-vis de ce bacille, mais inoculés avec de très grosses doses, succombent plus vite que les témoins. Ainsi donc, suivant la quantité de microbes injectés, on observe, ici, l'apparition de phénomènes d'immunité et là, d'anaphylaxie. Recherchant l'origine du phénomène, Metalnikoff reconnaît que l'introduction d'un antigène a pour résultat une augmentation de la sensibilité des cellules. Devenues hypersensibles, celles-ci réagissent beaucoup plus fortement qu'auparavant vis-à-vis de l'antigène, et leur intolérance est la cause de l'immunité.

Une ingénieuse expérience vient illustrer cette manière de voir : des cobayes et des lapins sont injectés avec différents antigènes, blanc d'œuf, lait, microbes divers ; trois à quatre semaines après l'injection, on introduit sous la peau des tubes capillaires remplis de l'antigène correspondant et, comme contrôle, des tubes remplis de liquide neutre. Après 10 à 24 heures, on procède à leur extirpation : les tubes témoins renferment peu de leucocytes, alors que les tubes remplis d'antigène homologue en sont bourrés.

L'analogie est encore plus saisissante avec les faits rapportés par Gay et Claypole [144]. Ces auteurs constatent en effet que la réinjection de bacilles typhiques à des cobayes immunisés provoque une leucocytose intense, pouvant atteindre 150.000 éléments par mmc. et composée surtout de polynucléaires. Ils mentionnent

des constatations analogues chez des lapins préparés par des injections d'hématies de mouton, lorsqu'on vient à leur réinoculer cet antigène. De plus, on peut provoquer une leucocytose aussi forte, en injectant à des lapins neufs des bacilles typhiques ou des hématies préalablement sensibilisés. Qu'il s'agisse d'une protéine étrangère ou de bacilles tués, les phénomènes sont, on le voit, similaires. A la base du phénomène d'immunité et d'anaphylaxie se trouverait donc la sensibilité des cellules, si bien qu'entre ces deux termes n'existe aucune contradiction. L'expérience de Metalnikoff ne fait, pourrait-on dire, que reproduire ce que détermine chez les anciens typhiques ou les vaccinés l'inoculation intradermique d'antigène.

Si nous ajoutons que dans ses recherches sur l'immunité des plantes, Versellog a pu mettre en évidence les mêmes phénomènes d'hypersensibilité cellulaire, on comprendra que la conception de Metalnikoff, et dont l'étude de la vaccination typhique n'apporte qu'une illustration, puisse être érigée en théorie générale de l'immunité : simple réaction de défense due à l'hypersensibilité cellulaire et qu'on retrouve à la base de tous les phénomènes vitaux. Nous nous y rallions d'autant plus volontiers qu'*entre les phénomènes d'allergie typhique et les phénomènes d'anaphylaxie, nous cherchons vainement les différences qui puissent exister.* Nécessitant pour se produire une période d'incubation, l'état allergique au cours de la typhoïde n'est en définitive qu'une manifestation d'anaphylaxie vis-à-vis des protéines du bacille d'Eberth.

*
* *
*

De la conception qui vient d'être développée découleraient peut-être certaines conclusions pratiques. Si l'on admet avec nous que la vaccination à l'aide de microbes morts se contente d'introduire dans l'économie une protéine hétérogène vis-à-vis de laquelle l'organisme se sensibilisera, on reconnaitra que l'état réfractaire conféré par le vaccin ne saurait être comparé, dans sa solidité, à l'immunité obtenue par des virus vivants, et telle que l'engendre la vaccine par exemple. Une telle immunité nous apparaît de plus en plus aujourd'hui, et sous l'influence des travaux de Levaditi, comme d'essence locale, tissulaire, atteignant par des voies de communication encore mal connues toutes les cellules réceptives. Elle s'accompagne de la présence, en surérrogation pour cet auteur, d'anticorps virulicides. Immunité stable assurée par la végétation du virus, facilement acquise par l'organisme humain dès les premiers âges de la vie, et qui pourrait être rangée dans l'« immunité par épuisement » de Pasteur.

L'immunité antityphique acquise sous l'influence du vaccin ne saurait prétendre à une stabilité et à une constance comparables. De même que l'on a pu dire avec raison que « ne s'anaphylactise pas qui veut », de même on peut admettre que certains organismes n'acquerront pas avec la même facilité vis-à-vis de la protéine hétérogène représentée par le vaccin, l'état de sensibilisation spécifique à la constitution duquel ils sont sollicités. C'est en effet ce que démontrent les résultats des

intradermo-réactions, puisque les $\frac{3}{4}$ seulement des vaccinés acquièrent, à la suite de deux injections de vaccin, l'état allergique.

La codification de la vaccination antityphique, indispensable lors de son avènement, tendrait à méconnaître qu'il est nécessaire chez certains individus de multiplier les doses d'albumines injectées pour vaincre l'indifférence de l'organisme et rendre par conséquent la méthode efficace. Mais sur quel test apprécier la solidité de la protection conférée par le vaccin ? Il nous semble qu'aujourd'hui une discrimination est possible ; en pratiquant, dans un délai plus ou moins éloigné, une intradermo-réaction avec l'antigène typhique, tout comme après une vaccination antidiphtérique on soumet à nouveau les sujets à l'épreuve de Schick, on pourra discerner les cas où les injections de bacilles tués ont été insuffisantes. La seule difficulté consistera à déterminer la dose d'antigène-étalon. Sans doute en renouvelant l'injection de vaccin, verra-t-on s'accroître le nombre de réactions positives, indiquant que le but poursuivi a été atteint, et parviendra-t-on ainsi à diminuer dans une proportion considérable, sans totalement l'abolir, le pourcentage de sujets dont l'indifférence vis-à-vis de l'antigène typhique introduit à doses insuffisantes, laisse un doute sur la valeur de vaccination pratiquée chez eux. Le tout récent travail de K. M. Howell et M. Corrigan [147] conclut à l'adoption de cette ligne de conduite.

Il est à se demander si les cas de fièvre typhoïde survenus pendant la guerre chez d'anciens vaccinés et qui

ève illèrent le scepticisme de quelques auteurs sur la valeur de la méthode, notamment en Allemagne celui de Friedberger, ne tenaient précisément pas à ce que le procédé ait été incomplètement appliqué et sans vérification. Leur existence trouve sa raison dans le mécanisme même qui préside à la *protection conférée par le vaccin et qui fait de celle-ci plus un état de prémunition qu'un état d'immunité*.

Par ailleurs si notre thèse se confirme, la question de la supériorité ou non des vaccinations cutanées sur la vaccination par voie buccale pourrait être envisagée à l'aide de nouveaux arguments. Le travail antérieurement cité de Glouckoff [36], montrant qu'à la suite de l'ingestion de vaccins biliés, 14 % seulement des sujets réagissent vis-à-vis de l'antigène typhique, affirmerait l'infériorité de ce procédé, que certains auteurs, en particulier Ch. Achard [143], tendent à reconnaître.

Enfin nous pensons que l'interprétation proposée est susceptible de rendre compte d'une constatation en apparence paradoxale, et qui concerne la gravité des fièvres typhoïdes chez les vaccinés. F. Rathery et P. Mathieu [146] ont en effet montré que ces sujets, contrairement à l'opinion primitivement admise, présentent assez fréquemment des formes sévères de dothiéntérie et qu'en tout cas, il ne semble pas qu'on puisse individualiser « une forme bénigne des vaccinés ». Cette observation tiendrait sans doute à ce que les malades vaccinés, et qui ultérieurement ont contracté la fièvre typhoïde, rentrent dans la catégorie des sujets qui n'acquièrent que difficilement l'état allergique. De là l'absence de

protection conférée par le vaccin, de là aussi le caractère sévère de l'infection, puisque la rapidité de la guérison, qu'elle soit spontanée ou hâtée par la vaccinothérapie, est en raison directe de l'intensité et de la promptitude avec laquelle l'organisme devient intolérant vis-à-vis de l'antigène typhique. Une observation récente, concernant un sujet vacciné à six reprises différentes et qui contracta une fièvre typhoïde de durée exceptionnellement longue (3 mois), vient confirmer cette manière de voir. Chez ce malade en effet, l'intradermo-réaction pratiquée 5 ans plus tard était complètement négative, éventualité exceptionnelle et mettant en évidence la difficulté pour un tel organisme de réagir selon le mode allergique.

Sans nous appesantir sur ces interprétations, il nous a semblé qu'à l'heure où se pose la question du choix du mode de vaccination et de la durée de protection conférée par le vaccin, elle pourrait avoir quelque intérêt pratique. L'avenir se chargera d'en affirmer ou d'en démentir la valeur. Notre prétention, plus modeste, a été seulement d'exposer comment les phénomènes d'anaphylaxie, auxquels on reconnaît aujourd'hui un tel rôle en pathologie humaine, seraient susceptibles, par un retour heureux, d'assurer l'immunité contre le bacille typhique et d'en commander même tout le déterminisme.

CONCLUSIONS

I. — Sous le nom d'allergie typhique, il convient de grouper l'ensemble des modalités réactionnelles particulières observées chez les malades atteints de dothiéntérie vis-à-vis de l'antigène typhique ; elles paraissent dues à une intolérance de l'organisme à l'égard des protéines constitutives du bacille d'Eberth.

II. — La sensibilité acquise par les typhiques peut être mise en évidence par le dépôt d'antigène sur la conjonctive (ophthalmo-réaction), ou mieux par l'insertion sur la peau ou dans le derme (cuti et intradermo-réaction). Elle se traduit par l'apparition *in situ* de phénomènes inflammatoires.

Si la plupart des travaux antérieurs ont consacré la valeur de cette méthode, employée dans un but diagnostique, il subsiste cependant des divergences d'opinion tenant, soit à la valeur antigénique plus ou moins grande des produits employés pour la réaction, soit à leur toxicité propre.

III. — Pour obvier à ces inconvénients, nous avons utilisé, comme moyen de recherche, une solution de

globulines extraites du bacille d'Eberth ou des bacilles paratyphiques et soumises à l'action prolongée du formol. Ce produit, dont la valeur antigénique est très élevée, est dépourvu de toute toxicité, comme le montre l'expérimentation sur l'animal.

La pratique des intradermo-réactions nous a conduit aux résultats suivants :

1° L'inoculation intradermique d'antigène chez les dothiéntériques détermine dans 75 % des cas l'apparition d'une rougeur papuleuse, témoignant de l'hypersensibilité des malades au produit injecté. L'âge des sujets, la durée évolutive de l'affection, la survenue de rechutes ne semblent pas modifier le sens des résultats obtenus. Par contre, au cours des typhoïdes graves, de forme ataxo-adynamique, ou évoluant chez des sujets débilités, les réactions sont nulles, très faibles.

Les réactions persistent avec la même intensité à la convalescence et plusieurs années après la guérison, montrant ainsi que l'état d'immunité conféré par l'infection coexiste avec le maintien d'une hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis de l'antigène typhique.

Les malades, atteints de typhoïde ou de paratyphoïde de gravité comparable, offrent des réponses exactement similaires à l'insertion intra-cutanée de globulines de bacilles d'Eberth. La méthode ne possède donc pas une étroite spécificité.

Il est d'ailleurs possible d'observer chez les dothiéntériques, des réactions, atténuées il est vrai, mais encore notables, quand on vient à leur inoculer dans le derme des antigènes appartenant à des microbes qui,

bien qu'assez voisins du bacille d'Eberth, paraissent n'avoir avec lui, d'après les épreuves sérologiques, aucun lien de parenté.

L'état allergique des typhiques ou des convalescents peut encore être mis en évidence par l'inoculation intramusculaire d'antigène. Cette épreuve provoque un endolorissement local et une ascension thermique d'une durée variable, lorsqu'on vient à injecter une quantité de globulines, inoffensive pour un sujet sain. Il est possible, en renouvelant les injections, de déterminer une désensibilisation partielle, laquelle se traduit par une diminution progressive des phénomènes généraux qui suivent l'introduction de l'antigène.

2° L'inoculation intra-dermique d'antigène typhique chez les sujets sains ne détermine dans 70 % des cas environ aucune réaction appréciable. Dans 30 %, on obtient soit une légère rougeur, soit même une papule nette, analogue à celle constatée chez les typhiques. Une telle sensibilisation, en apparence spontanée, a été attribuée jusqu'alors, soit à l'existence de porteurs de germes, soit d'infections typhiques antérieures méconnues.

Il semble que cette interprétation ne soit applicable qu'à un nombre très restreint de cas et que l'état d'allergie, dont font preuve les sujets sains tiennent à une cosensibilisation produite par des microbes intestinaux, saprophytes ou pathogènes ; car la plupart des individus normaux, qui réagissent vis-à-vis de l'antigène typhique, offrent la même sensibilité à l'égard des extraits colibacillaires.

IV. — Par le procédé employé, on parvient à déceler chez les animaux, qui ont reçu des bacilles d'Eberth vivants, l'établissement d'un état d'allergie dans les jours qui suivent l'injection. Le même résultat peut être obtenu, mais dans un pourcentage de cas inférieur, par l'inoculation de microbes tués ou l'ingestion renouvelée de bacilles d'Eberth ?

V. — Le rôle des phénomènes allergiques dans le déterminisme de certains symptômes morbides de la fièvre typhoïde ne peut être défini avec certitude.

La nature allergique des taches rosées lenticulaires est douteuse : celles-ci paraissent dues au dépôt dans le derme d'amas microbiens favorisé par le développement des agglutinines du sérum, et aux réactions inflammatoires qui s'ensuivent.

La splénomégalie relève de facteurs complexes (présence de foyers microbiens, action de l'endotoxine typhique). Il est possible cependant qu'une sensibilisation de l'organe vis-à-vis de l'antigène typhique augmente la fluxion de la rate, comme le montre le spléno-diagnostic.

En réalité, de toutes les manifestations cliniques, seule la survenue de grands accès fébriles à la défervescence et indépendante de toute complication surajoutée, semble due à une manifestation d'intolérance de l'économie vis-à-vis des produits de lyse des bacilles.

VI. — L'intervention des phénomènes allergiques dans l'ulcération des plaques de Peyer n'est nullement démontrée. Cette lésion paraît bien due à la végétation

élective des germes in situ et à leurs poisons : elle atteint précisément son maximum d'intensité chez des sujets dont l'état de sensibilisation dès le début de l'infection était faible ou nul.

VII. — Le mode d'action de la vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde ne saurait être rapporté à l'effet « immunisant » du vaccin, en raison de la brusquerie de son action, de la possibilité des rechutes après une amélioration éphémère, enfin du rapport étroit qui existe entre la violence des réactions suscitées par le vaccin et la rapidité de la guérison obtenue. En pratiquant la vaccinothérapie, on fait appel à un phénomène d'hypersensibilité. Le conflit, provoqué par l'introduction dans un organisme intolérant d'une certaine quantité d'antigène, suscite des réactions inflammatoires locales, générales et à distance, qui sont capables de hâter la résorption des foyers infectieux à leur phase phlegmasique, avant que les lésions ulcératives de l'intestin se soient installées.

VIII. — L'existence d'un état d'allergie chez certains sujets, normaux en apparence, rend compte des réactions observées lors des vaccinations antityphiques par voie sous-cutanée. Il s'agit là d'un effet spécifique des protéines bacillaires, et qu'il est très difficile d'éviter, quels que soient les artifices employés. Il sera possible d'en réduire le nombre en recourant à l'épreuve de l'intradermo-réaction et en réduisant les doses de vaccin injecté chez les sujets hypersensibles.

IX. — Le mécanisme de l'immunité typhique a été d'abord attribué au développement dans le sérum d'anticorps spécifiques. Les recherches concernant l'élévation du pouvoir bactériolytique du sérum des vaccinés ont fourni des résultats contradictoires. Par ailleurs, le sérum des convalescents de fièvre typhoïde peut manifester des propriétés bactéricides très faibles tant *in vivo* qu'*in vitro*.

L'origine intestinale et purement locale de l'immunité typhique soulève de même des objections. Elle ne pourrait être défendue que si le bacille d'Eberth manifestait une affinité exclusive pour les cellules intestinales, ce que démentent de nombreuses expériences. Par ailleurs la présence inconstante d'anticorps lors des vaccinations *per os* ne permet pas de conclure à une immunité strictement locale ; les antigènes microbiens absorbés par voie digestive et dégradés par les ferments sont encore capables, comme le montre l'expérimentation, d'impressionner l'économie et de lui conférer une immunité générale, tout en n'étant plus susceptibles d'engendrer des anticorps.

La protection conférée par une infection antérieure ou par le vaccin semble relever d'une immunité cellulaire générale acquise par tous les tissus. Or la pratique des intradermo-réactions avant et après la vaccination typhique, montre, sous l'influence des injections de vaccin, le renforcement ou l'apparition de l'état allergique, faible ou nul jusqu'alors. Cette intolérance, assurant la production rapide de phénomènes inflammatoires *in loco*, quand, après une contamination, le ba-

cille commence à se multiplier dans le système lymphatique, parait capable d'expliquer la prémunition conférée par la vaccination.

Vu le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse,
TEISSIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

INDEX DES TRAVAUX CITÉS

1. BOQUET et NÈGRE. — Sur l'hypersensibilité aux tuberculines et aux bacilles de Koch dans la tuberculose intestinale (*Ann. Inst. Pasteur*, XL, n° 1, janvier 1926, p. 11-42).

2. CHANTEMESSE. — L'ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde (*Bull. Acad. med.*, LVIII, 1907, p. 138).

3. LINK R. — Über Hautreaktionen bei Impfungen mit abgetöten Typhus, Paratyphus und Kolikulturen. (*Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 730-731).

4. KRAUSS, LUSENBERG und RUSS. — Ist die Ophtalmoreaktion nach Chantemesse zu diagnostischen Zwecken bei Typhus verwertbar ? (*Wien. Klin. Woch.*, 1907, n° 45).

5. ORSZAG O. — Ueber den diagnostischen Wert der Ophtalmoreaktion bei Typhus abdominalis (*Deutsche Med. Woch.*, 1908, p. 647).

6. HAMBURGER. — The ocular typhoid reaction (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, L, n° 17, 1908).

7. MERONI A. — Ueber die Ophtalmoreaktion bei Typhus abdominalis (*Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 1377).

8. MALISCH. — Das Chantemesse-Phänomen bei Unterleibstypus (*Wien. Med. Woch.*, 1908, n° 39-40).

9. ZUPNIK. — Ophtalmoreaktion bei Typhus (*Munch. Med. Woch.*, XLV, 1908, p. 148-149).

10. BECKERS. — Die Chantemesse'sche Ophtalmoreaktion bei Typhuskranken (*Munch. Med. Woch.*, 1909, p. 1417).

11. FLOYD and BARKER. — General susceptibility in typhoid and colon infection as shown by the ophtalmic test (*Journ. of Med. Research*, XX, 1909, p. 95).

12. AUSTRIAN. — The ophtalmio-reaction in typhoid fever (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, janvier 1912).

13. SPAT W. — Über die modernen Methoden der Typhus-diagnose (*Wiener Klin. Woch.*, 1908, n° 28).

14. GOODALL E. W. — A short accompt of 26 cases of the eastearn fever hospital with antityphoid serum. Note on the « ophtalmic reaction » obtained with typhoid endotoxin (*Proceedings of the Roy. Soc. of Med.*, juin 1909).

15. DECHAN S. J. — The typhoidin cutaneous reaction (*The Univ. of Penna Med. Bull.*, Phila., XXII, 1909, p. 192-194).

16. FLOYD C. and BARKER W. W. — The typhoid cutaneous reaction (*Amer. Med. Jour. Sci.*, Philadelphie, CXXXVIII, 1909, p. 188-191).

17. GOODMAN and SUTTER C. C. — The cutaneous reaction of Link in typhoid fever (*The Univ. of Penna Med. Bull.*, Phila., XXII, 1909-1910, p. 81-82).

18. GAY E. P. and FORCE J. N. — Preliminary note on a skin reaction indicating protection against typhoid fever (*Univ. of California, Public. of Pathol.*, 11 nov. 1913).

19. GAY E. P. and FORCE J. N. — A skin reaction indicative of immunity against typhoid fever (*Arch. of Int. Med.*, Chicago, XIII, 1914, p. 471).

20. THOMPSON T. O. — Notes of a cutaneous reaction for the possible diagnoses of enteric group carriers enteric and dysenteric convalescent depot Wellington (*Journ. of the Roy. Army Med. Corps*, Londres, XXXVII, 1931, p. 302-311).

21. CHAUFFARD et TROISIER. — Reproduction expérimentale des taches rosées lenticulaires (*C. R. Soc. Biol.*, LXVI, 27 mars 1909, p. 519-520).

22. CHEURLOT E. — La tache rosée lenticulaire. Contribution à l'étude de la fièvre-typhoïde (*Th. Paris*, 1910).

23. GAY E. P. and CLAYPOLE E. J. — An experimental

study of methods of prophylactic immunization against typhoid fever (*Arch. of Int. Med.*, Chicago, XIV, 1914, p. 671-675).

24. PULAY E. — Diagnostische Hautreaktion bei Typhusrekonvaleszenten, Typhuskranken und Schützgeimpften mit « Typhin » nach Gay und Force (*Wien, Klin. Woch.*, 1915, p. 1189).

25. KILGORE E. S. — The typhoidin quotient. Quantitative studies of the cutaneous test of typhoid immunity (*Arch. of Int. Med.*, XVII, 1916, p. 25).

26. GAY and LAMB. — The application of the typhoidin test in a group of nurses and physicians (*Jour. of Lab. and. Clin. Med.*, 11 janvier 1917).

27. FORCE and STEVENS (Berkeley). — Further studies on typhoidin (*Arch. of Int. Med.*, XIX, mars 1917).

28. NICHOLS H. J. — Observations on antityphoid vaccination (*Journ. of Exp. med.*, Lancaster, XXII, 1915, p. 780 793).

29. KOLMER J. A. and BERGE J. H. — The relation of the typhoidin skin reaction to immunity in typhoid fever. Anaphylactic skin reactions in relation to immunity (*Journ. of Immun.*, 1916, p. 409-428).

30. AUSTRIAN and BLOOMFIELD. — Observations on the typhoidin reaction (*Arch. of Int. Med.*, XVII, 1916, p. 663).

31. SALVADOR MAZZA. — Valor practico de la reaccion a la tiploidine (*Prensa Medica Argentina*, déc. 1918).

32. M'KENDRIK. — Cutaneous hypersensitiveness in enteric infections (*Journ. of Path. and Bacter.*, Edinburgh, XXVI, 1923, p. 535).

33. RODRIGUEZ. — Sobre una dermoreaccionifica como elemento de diagnostico, pronostico y receptividad. (Hosp. muniz. Buenos-Aires). (*Rev. de la Soc. de Hig. e Microbiol.*, I, 1925, p. 3-10).

34. RODRIGUEZ. — La dermotiforreaccion como indice de receptividad (*Semana medica*, Buenos-Aires. XXXIII, n° 1, 1926, p. 1014-1018).

35. LARGE D. T. M. — Enteric skin reaction (*Journ. of the Roy. Army Med. Corps*, XLVII, juillet 1926, p. 196-201).

36. GLOUCKOFF K. J. — Réaction cutanée chez les typhiques, convalescents et porteurs de germes (russe) (*Profilakticheskaya Meditsina*, Kharkow, V, décembre 1926, p. 14).

37. GLOUCKOFF K. J., PREOBRAJENSKAIA K. N. et SADOWSKI P. B. — De la cuti-réaction dans la fièvre typhoïde (*Bull. Soc. Biol.*, XCIX, n° 28, 1928, p. 1139-1140).

38. ALISSOFF P. A. et MOROSKIN N. I. — Diagnostic de la fièvre typhoïde par l'épreuve intradermique (russe) (*Microbiologicheskij. J.*, IV, n° 1, 1927).

39. ALISSOFF P. A. MOROSKIN N. I. — Diagnostik des Typhus abdominalis durch intradermale reaktion (*Zentr. f. Bakt. u. Parasit., Orig.*, CHI, 1927, p. 332-334).

40. HABADOU SALA. — Diagnostic des fièvres typhoïdes (Eberth, Para A. et B.) par l'intradermo-réaction (*Bull. Soc. Biol.*, XCIII, 1927, p. 279).

41. COSTA, BOYER et GIRAUD. — Essai d'intradermo-réaction dans la fièvre typhoïde (*Bull. Soc. Biol.*, XCII, p. 93-94).

42. FLEISHER M. S. and TIERNEY E. J. — Skin reacting substances of typhoid bacillus (*Soc. Exper. Biol. and Med. Proc.*, New-York, XXIV, mars 1927, p. 490-491).

43. HERROLD R. O. and TRAUT E. F. — Skin reactions with pneumococcal and other bacterial filtrats and extracts (*Journ. of Inf. Dis.*, XI, mai 1927, p. 619-628).

44. TRAVAGLINI. — Réactions cutanées dans la fièvre typhoïde (italien) (*Riforma Medica*, Naples, XLIII, janvier 1927, p. 73-96).

45. NELSON C. J. — The intracellular proteins of bacteria, the globulins as indicators of interspecies relationships (*Journ. of Inf. Dis.*, XI, mars 1927, p. 412).

46. WELLS H. G. (Chicago). — Les aspects chimiques de l'immunité (*Traduction française de Boëz*, 1928, Paris, Doin).

47. NICOLLE M. — Les antigènes et les anticorps (Paris, 1920, Masson).

48. HEKMAN V. — Contribution à l'analyse de l'action de la tuberculine (hollandais) (*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 13 décembre 1913 (Analyse in *Sem. Méd.*, 34^e ann., n° 14, 8 avril 1914, p. 163).

49. MEYER and CHRISTIANSEN. — The intracutaneous « typhoidin » reaction (*Journ. of Inf. Dis.*, XX, avril 1917, p. 357-441).

50. V. DE LAVERGNE. — De la signification biologique des lésions intestinales de la fièvre typhoïde (*Ann. Méd.*, XIV, n° 5, novembre 1923, p. 349-361).

51. CHANTEMESSE. — L'ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde (*Bull. Acad. Méd.*, LVIII, 23 juillet 1907, p. 138-139).

52. GLOUCKOFF K. J. et GLOUCKOVA I. — Infection typhique expérimentale et cuti-réaction (*C. R. Soc. Biol.*, XCIX, n° 29, 1928, p. 1204-1206).

53. POEHLMANN A. — Untersuchungen an Typhus und Paratyphusroseolen (*Arch. f. Derm. u. Syph.*, CXXXI, 1921, p. 384-432).

54. POEHLMANN A. — Zur Frage der Typhus und Paratyphusroseolen (Schlusswort zu der Diskussion mit E. Fraenkel) (*Arch. f. Derm. u. Syph.*, CXLVIII, 1923, p. 454-462).

55. BALTHAZARD V. — Toxine et antitoxine typhiques (*Th. Paris*, 1903).

56. VINCENT. — Sur le spléno-diagnostic de la fièvre typhoïde (*C. R. Acad. Sciences*, CLV, 1912, p. 976).

57. RATHERY et MICHEL. — Vaccinothérapie de la fièvre paratyphoïde B. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris XI, 7 avril 1916).

58. JACCOUD. — Sur la température dans la fièvre typhoïde (*Clin. Méd. Pitié*, 14 décembre 1883).

59. BOUVERET. — Sur les grands accès fébriles de la défervescence de la fièvre typhoïde (*Lyon Méd.*, LXX, juin 1892, p. 177-183 et p. 211-216).

60. JACQUEMIN. — De certains grands accès fébriles de la défervescence de la fièvre typhoïde (*Th. Lyon*, 1896-97).

61. FRENKEL H. — Sur les grands accès fébriles de la défervescence de la fièvre typhoïde (*Th. Lyon*, 1896-97).

vescence de la fièvre typhoïde (*Lyon Méd.*, LXX, n° 25, juin 1892, p. 251-261).

62. POTAIN. — La fièvre dans la convalescence de la dothiérientérie (Clid. Méd. Charité) (*Sem. Méd.*, XIX, 19 avril 1899, p. 137-138).

63. POURTIÉ. — Contribution à l'étude des accès fébriles de la défervescence de la fièvre typhoïde (*Th. Paris*, 1900).

64. CAUSSADE et LE RASLE. — Les grands accès fébriles à type paludéen au décours de la fièvre typhoïde (*Pr. Méd.*, 13 septembre 1924, p. 745-748).

65. LEMIERRE, P. N. DESCHAMPS et E. BERNARD. — Endocardite végétante apexienne de nature éberthienne (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XLIX, 17 juillet 1925, p. 1193).

66. V. DE LAVERGNE. — L'allergie typhique (*Journ. Praticiens*, 38^e ann., n° 9, 1924, p. 133-136).

67. RIBIERRE et DE LAVERGNE. — Fièvre typhoïde (*Nouv. Tr. de Méd. et de Thérap.*, de Gilbert et Carnot, fasc. III, Baillière).

68. V. DE LAVERGNE. — Etude sur la période d'incubation de la fièvre typhoïde (*Ann. Méd.*, XIII, 1923, p. 421-432).

69. V. DE LAVERGNE. — Rapport au Congrès français de Médecine (Paris, 1927, p. 127).

70. SANARELLI. — Les entéropathies microbiennes (Paris, 1926, Masson, p. 127).

71. WRIGHT A. E. — Nouveaux principes d'immunisation appliqués à la thérapeutique vaccinnante (basés sur un travail de recherches fait en collaboration avec L. Colebrook et J. Storer) (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXVII, février 1923, p. 107-182).

72. PETROVITCH. — Quelques considérations sur la prophylaxie et le traitement spécifique de la fièvre typhoïde, à l'occasion d'une épidémie survenue au cours de la campagne de l'armée serbe (*Bull. Acad. Méd.*, LXIX, 22 avril 1913, p. 305-306).

73. THIROLOIX et BARDON. — Vaccinothérapie typhique

(50 observations) (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XXXVI, 1913, p. 616).

74. VINCENT. — Discuss. à propos d'une communication de Petrovitch (*Bull. Acad. Méd.*, LXIX, 22 avril 1913, p. 307).

75. NETTER, PHILIBERT, CATHALA et DURAND. — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XXXVI, 1913, p. 126).

76. VARIOT, GRENET et DUMONT. — Observations sur la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XXXVI, 1913, p. 272).

77. RIEUX, LOUIS et COMBES. — Note sur la vaccinothérapie de la fièvre typhoïde (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XXXVI, 1913, p. 670).

78. GOLDSCHIEDER UND AUST. — Über die spezifische Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöten Kultüren von Typhusbazillen (*Deutsche Med. Woch.*, 23 mai 1913, n° 13, p. 361-267).

79. BRACH C. UND FRÖHLICH J. — Zur Vakzinebehandlung des Typhus abdominalis (*Wien Klin. Woch.*, XXVIII, 10 juin 1915).

80. F. RATHERY, L. AMBARD, P. VANSTENBERGHE et R. MICHEL. — Les fièvres paratyphoïdes B à l'hôpital de Zuidcoote, de décembre 1914 à février 1916 (Paris, 1916, Alcan).

81. WHITTINGTON T.-H. — A report of the use of stock vaccine in infection by the *Bacillus typhosus* with an analysis of 230 cases (*Journ. of the Roy. Army Med. Corps*, XXVII, octobre 1916, p. 422-444).

82. RANQUE et SENEZ. — Statistique sur 120 cas de vaccinothérapie au cours de la fièvre typhoïde (Discuss. : Netter). (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XLI, 27 juillet 1917, p. 950).

83. STEIN B. — Zur Vakzinetherapie des Bauchtyphus, mit diagnostischen Bemerkungen (*Wien. Klin. Woch.*, 4 septembre 1919).

84. MÉRY et GIRARD. — A propos de la vaccinothérapie

dans la fièvre typhoïde (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XLVIII, 1^{er} février 1924, p. 98).

85. SACQUÉPÉE et CHEVREL. — Sur la vaccinothérapie antityphique (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris XXXV, 1913, p. 845).

86. WEIL P.-E. — Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde chez l'enfant (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XXXV, 1913, p. 344).

87. ICHIKAWA S. — Abortivbehandlung von typhösen Krankheiten (*Mitteil. d. Med. Gesellsch. zu Tokio*, XXVIII, 1914, f. 21).

88. SLADEK T. und KOTLOWSKI ST. — Sur Vakzinetherapie des Typhus abdominalis (*Wien. Klin. Woch.*, XXVIII, 1915).

89. GAY F.-P. — Abortive treatment of typhoid fever by sensitized typhoid vaccine sediment (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 24 juillet 1915).

90. TORDAY A. V. (Budapest). — Zur Vakzine-Therapie des Bauchtyphus (*Medizin. Klinik.*, 28 mai 1916).

91. PETZETAKIS. — Vaccinothérapie antityphoïdique intraveineuse (*C. R. Soc. Biol.*, LXXIX, 22 juillet 1916, p. 655-655).

92. GAY F. P. and TCHICKERING H.-T. — Treatment of typhoid fever by intraveinuous injections of polyvalent sensitized typhoid vaccin sediment (*Arch. of Int. Med.*, XVII, 1916).

93. GALAMBOS. — Die Behandlung des Typhus abdominalis, Paratyphus A und B mit der Besredkaschen Vakzine (*Zeitschrift f. Klin. Med.*, LXXXIII, 1916, p. 127. Analyse in : *Bull. Inst. Pasteur*, XIV, 1916, p. 678).

94. FLORAND et NICAUD. — Traitement de la fièvre typhoïde par émulsion microbienne préconisée par Mauté (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, XLIV, 30 juillet 1920, p. 1176).

95. KRAUSS. — Über Bakteriotherapie akuter Infektionskrankheiten (Analyse in : *Bull. Inst. Pasteur*, XIII, n° 13, 15 juillet 1915, p. 414-415).

95. LÜDKE. — Die Behandlung des Abdominaltyphus mit

intravenösen Injectionen von Albumosen (Analyse in : *Bull. Inst. Pasteur*, n° 13, 15 juillet 1915, 412-414).

97. BIE V. (Copenhague). — Vaccinothérapie des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes (*Act. Med. Scand.*, 19 mars 1924).

98. MAUTÉ. — Traitement abortif de la fièvre typhoïde (*Pr. Méd.*, 21 juin 1917, p. 361-363).

99. VINCENT et MURATTET. — Fièvres typhoïde et paratyphoïde (*Précis de Méd. et de Chir. de guerre*, Paris, 1917, Masson).

100. PARISOT et SIMONIN. — Les vaccins et la pratique de la vaccinothérapie (Paris, 1923, Maloine).

101. JAUSION. — Discussion à propos de la communication de Ch. Flandin, L. Duchon et Barreau (*Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, LI, 1^{er} juillet 1927, p. 1080).

102. H. CAMBESSÈDES et G. GARNIER. — Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la fièvre de Malte (*Paris Méd.*, 1929) (sous presse).

103. COTONI. — La crise dans la pneumonie. Etude clinique et pathogénique (*Ann. Méd.*, I, 1914, p. 523-552 et 617-630).

104. WRIGHT A. E. — A propos de la « Chimiothérapie d'Ehrlich » et de certains principes généraux qui doivent être appliqués au traitement de toutes les maladies infectieuses (*Ann. Inst. Pasteur*, XLI, décembre 1927, n° 12, p. 1243-1269).

105. LUMIÈRE. — A propos de la vaccination antityphoïdique (*Paris Méd.*, 26 juin 1926, p. 562-566).

106. CALMETTE. — Les vaccinations par voie buccale (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXVII, octobre 1923, n° 10, p. 900-920).

107. CH. NICOLLE et CONSEIL. — Vaccinations préventives par voie digestive chez l'homme, dans la dysenterie bacillaire et la fièvre méditerranéenne (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXVI, août 1922, n° 8, p. 579-613).

108. VINCENT. — La vaccination antityphoïdique. Résultats donnés par l'emploi du vaccin polyvalent. *Journ. Méd. Franç.*, 15 octobre 1923, p. 417-423.

109. WIDAL, LEMIERRE et ABRAMT. — Fièvres typhoïde et paratyphoïdes. Prophylaxie (*Tr. Méd. Roger, Widal, Teissier*, fasc. 3, p. 211, Masson).

110. HARRISSON, SMALLMAN A. B., TULLOCH F. M. B. — An investigation upon the blood changes following antityphic inoculation (*Journ. of Hyg.*, juillet 1903, p. 380).

111. KORTE und STERNBERG. — Weitere Untersuchungen über die baktericide Reaktion des Blutserums der Typhuskranken (*Deutsche Arch. f. Klin. Med.*, LXXXII, 1903, p. 321).

112. HOWARD G. — Action lytique du sérum humain sur les bacilles du groupe typhique (*Bull. Soc. Biol.*, LXXXIII, 31 juillet 1920, p. 1204-1205).

113. HOWARD G. — Action lytique des sérums humains vis-à-vis du Bacille d'Eberth et virulence de cette bactérie (*Bull. Soc. Biol.*, LXXXIII, 19 octobre 1920, p. 1266-1267).

114. GEORGEWITCH AL. — Sur le pouvoir bactéricide du sérum humain normal (*C. R. Soc. Biol.*, XCV, 16 octobre 1926, p. 934).

115. GEORGEWITCH AL. — Sur la mesure du pouvoir bactéricide du sérum humain normal (*C. R. Soc. Biol.*, XCV, 2 octobre 1926, p. 1023).

116. GILLOT Léonie. — Contribution à l'étude de l'infection typhique expérimentale (souris blanche, voie intra-péritonéale) (*Th. Paris*, 1919).

117. FIESSINGER et CATTAN. — Le pouvoir bactéricide du sérum et du plasma à l'égard du Bacille d'Eberth (*Pr. Méd.*, n° 75, 19 septembre 1928, p. 1185-1188).

118. TEAGUE O. and Mc WILLIAMS H. I. — The bacteriolytical power of normal human sera and inquiry into the theoretical basis for the treatment of typhoid fever with vaccine administered intravenously (*Journ. of Immunæ.*, II, février 1917).

119. LIEBERMANN und ACEL. — Über das Wesen der Typhusimmunität (*Deutsche Méd. Woch.*, 1917, p. 867).

120. RUFUS COLLE. — Experimenteller Beitrag zur Immunität (*Zeitsch. f. Hyg.*, XLVI, 3 mai 1924, p. 371).

121. TOPFER und JAFFE. — Untersuchungen über Beziehungen von Baktericide *in vitro* und in Tierversuch an Typhus und Paratyphus bacillen mit verschiedenen spezifischen Serumpuben (*Zeitsch. f. Hyg.*, LXII, 1906, p. 393).

122. WIDAL F. — Etude sur les vaccinations mixtes antityphoïdiques et antiparatyphoïdiques (*Pr. Méd.*, n° 38, 19 août 1915).

123. SEIFFERT. — Beziehungen zwischen Schützimpfung natürlicher Immunität und spezifischen Serumstoffen bei Typhus (*Deutsche Med. Woch.*, 1917, p. 362).

124. MAURICE NICOLLE C. JOUAN et E. DEBAINS. — Recherches sur l'action bactéricide de divers sérums antimicrobiens (*Ann. Inst. Pasteur*, XXIII, n° 5, mai 1919, p. 318-335).

125. JELIN W. — Zur Frage über den Mechanismus der Abdominaltyphosen Infektion und erworbenen Immunität (II Mitteil.) (*Zeitsch. f. Immunitätsforschung*, XLVII, 1926, p. 462).

126. BORDET. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses (Paris. 1928, Masson).

127. BULL. A. et BARTUAL L. — Action retardante du sang total des animaux immuns sur les cultures de pneumocoques (*The Journ. of Exp. Med.*, Baltimore, XXXI, n° 3, mars 1920).

128. TISCORNIA G. — Azione speciale dei leucocite nelle reazioni immunitarie (*Riform Med.*, 1921, p. 196-197).

129. NUKADA S. and MATSURAKI T. — Tissue resistance and the cause of permanent acquired immunity (*Journ. of Exper. Med.*, XL, 1924 p. 661).

130. BESREDKA. — Mécanisme de l'infection typhique chez le lapin. Vaccination antityphique par la voie buccale (*Acad. Sciences*, 30 juin 1919).

131. BESREDKA. — Reproduction des infections paratyphiques et typhique. Sensibilisation au moyen de la bile. (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXIII, n° 8 août 1919)

132. BESREDKA. — De la vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXIII, n° 12, décembre 1919).

133. WRIGHT. — A short treatise on antityphoid inoculation. 1904.

134. LÖFFLER. — *Gedenschrift für Rudolf von Lenthold* 1906, I.

135. KUTSCHER und MEINICKE. — Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus —, Entéritès — und Mäusetyphusbakterien und ihre immunisatorischen Beziehungen (*Zeitsch. f. Hyg. u. Infektionskr.*, Leipzig, 1906, LII, p. 301-392)

136. COURMONT J. et ROCHAIX A. — L'immunisation par voie intestinale. Vaccination antityphique (*C. R. Acad. Sciences*, LII, p. 797).

137. BESREDKA. — Du mécanisme de l'infection dysentérique, de la vaccination contre la dysenterie par la voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXIII, n° 5, mai 1919).

138. BLANC C. et CAMINOPETROS J. — Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antidysentérique appliquée à l'homme, par voie buccale et sous-cutanée (*Rev. Hyg.*, L, n° 5, mai 1918, p. 321-339).

139. NÉRI. — La vaccination antityphique par voie digestive et parentérale (*Ann. Hyg.*, n° 9, septembre 1923, p. 609).

149. REITER. — Versuche über perorale Immunisierung (*Deutsche Med. Woch.*, n° 23, 4 juin 1926, p. 946).

141. RENAUX. — Le problème de l'immunité locale (*Bruxelles Méd.*, n° 44, 2 septembre 1928, p. 1433-1444).

142. METALNIKOFF S. — L'anaphylaxie et l'immunité (*Ann. Inst. Pasteur*, XXXVI, n° 8, août 1922, p. 632-646).

143. METALNIKOFF S. — L'immunité en tant que réaction de défense (*Pr. Méd.*, 19 décembre 1928).

144. GAY F. P. and CLAYPOLE E. J. — Specific hyperleukocytosis. Studies in typhoid immunisation (IV) (*Arch. of Int. Med.*, XIV, 1914, p. 663-672).

145. ACHARD. — L'immunité vaccinale dans les maladies typhoïdes (*Bull. Acad. Méd.*, 26 décembre 1928).

146. RATHERY F. et MATHIEU P. — Les maladies typhiques et la vaccinothérapie antityphique (*Journ. de Phys. et de Path. gén.*, XVIII, p. 996).

147. HOWELL K. M. AND CORRIGAN M. — Skin reactions with bacterial filtrates of anhemolytic *Streptococcus* and *B. typhosus* (*Journ. of Inf. Dis.*, XLII, février 1928, p. 149).

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	11
I. — Les réactions allergiques au cours de la fièvre typhoïde. Exposé des travaux antérieurement parus	16
II. — Recherches personnelles sur l'allergie typhique..	32
III. — L'allergie typhique expérimentale.....	66
IV. — Du rôle de l'état allergique dans la production de certains symptômes morbides au cours de la fièvre typhoïde	74
1° Taches rosées lenticulaires	75
2° Splénomégalie.....	80
3° Grands accès fébriles pseudo-palustres de la défervescence	84
V. — Allergie et lésions intestinales.....	91
VI. — Allergie et vaccinothérapie antityphique. Le mode d'action de la vaccinothérapie	107
VII. — Allergie et vaccination antityphique. La nature des réactions observées au cours des vaccina- tions préventives	130
VIII. — Allergie et immunité. L'immunité typhique	143
IX. — Conclusions	179
Index des Travaux cités	187



